

AUS DEM LEHRSTUHL
FÜR INNERE MEDIZIN II
PROF. DR. LARS MAIER
DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

Auswirkung von Schlafapnoe auf die postoperativen Komplikationen bei Patienten mit
aortokoronarer Bypass-Operation

Inaugural Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Teresa Weizenegger

2019

AUS DEM LEHRSTUHL
FÜR INNERE MEDIZIN II
PROF. DR. LARS MAIER
DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

Auswirkung von Schlafapnoe auf die postoperativen Komplikationen bei Patienten mit
aortokoronarer Bypass-Operation

Inaugural Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Teresa Weizenegger

2019

Dekan: Prof. Dr. Dr. Torsten E. Reichert

1. Berichterstatter: Prof. Dr. Michael Arzt

2. Berichterstatter: PD Dr. Daniele Camboni

Tag der mündlichen Prüfung: 03.07.2019

Inhalt

A) Deutsche Zusammenfassung der wissenschaftlichen Originalarbeit

Verzeichnis der verwendeten Abkürzungen	5
1. Einleitung	6
1.1 Schlafbezogene Atmungsstörungen	6
1.2 Schlafbezogene Atmungsstörungen bei Herzinsuffizienz.....	6
1.3 Perioperatives Risiko bei Schlafbezogenen Atmungsstörungen	7
1.4 Perioperatives Management bei OSA-Patienten	7
1.5 Fragestellung	10
2. Patienten und Methoden.....	11
2.1 Analysepopulation und Studiendesign	11
2.2 Schlafapnoediagnostik	13
2.3 Erhebung postoperativer klinischer Daten	13
2.4 Statistische Analyse.....	16
3. Ergebnisse	17
3.1 Patientencharakteristika.....	17
3.2 Schlafapnoeparameter	19
3.3 Postoperative Ergebnisse.....	19
3.3.1 Verlängerte Krankenhausverweildauer	21
3.3.2 Postoperative hämodynamische Instabilität	28
3.3.3 Herzinsuffizienz und MACE.....	28
3.3.4 Respiratorische Insuffizienz	32
3.3.5 Renale Komplikationen.....	34
4. Diskussion	35
4.1 Prävalenz nicht diagnostizierter SBAS	35
4.2 Einfluss der SBAS auf die verlängerte Krankenhausverweildauer.....	40
4.3 Einfluss der SBAS auf die hämodynamische Instabilität.....	41
4.4 Pathophysiologie	42
4.5 Limitationen	43
5. Schlussfolgerung	44
6. Abbildungen.....	45
6.1 Tabellen	46
6.2 Abbildungen	46
7. Quellen	47

8. Danksagung

9. Lebenslauf

B) Wissenschaftliche Originalarbeit:

"Postoperative complications after elective coronary artery bypass grafting surgery in patients with sleep-disordered breathing"

1. Paper

2. Supplemental material

A) Deutsche Zusammenfassung der wissenschaftlichen Originalarbeit

Verzeichnis der verwendeten Abkürzungen

AASM	American Academy of Sleep Medicine
ACB	Aortokoronarer Bypass
AHI	Apnoe-Hypopnoe Index
AKI	Acute Kidney Injury
ARDS	Akutes Respiratorisches Distresssyndrom
ASA	American Society of Anesthesiologists
BMI	Body-Mass-Index
CPAP	Continuous Positive Airway Pressure
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
HI	Herzinsuffizienz
ICU	Intensive Care Unit
IMC	Intermediate Care Unit
KIDGO	Kidney Disease: Improving Global Outcomes
KI	Konfidenz-Intervall
MACE	Major Adverse Cardiac Events
MI	Myokardinfarkt
NT-proBNP	N-terminales Propeptid Brain Natriuretic Peptid
OAI	Obstruktiver Apnoe Index
ODI	Oxygen Desaturation Index
OP	Operation
OR	Odd's ratio
OSA	Obstruktive Schlafapnoe
SaO ₂	Oxygen Saturation of Arterial Blood
SD	Standard Deviation
SBAS	Schlafbezogene Atmungsstörung
VHF	Vorhofflimmern
VWD	Verweildauer
ZSA	Zentrale Schlafapnoe

1. Einleitung

1.1 Schlafbezogene Atmungsstörungen

Schlafbezogene Atmungsstörung (SBAS) ist eine weit verbreitete Erkrankung, die ungefähr 13% der Männer und 6% der Frauen zwischen 30 und 70 Jahren betrifft [67, 72]. Kennzeichnend sind Limitationen des Atemflusses (Hypopnoen) bis hin zu kompletten Atemstillständen (Apnoen) [33]. Handelt es sich dabei um eine zentrale Störung des Atemantriebs, spricht man von Zentraler Schlafapnoe (ZSA). Eine komplette Obstruktion durch Kollaps der oberen Atemwege nennt man dagegen Obstruktive Schlafapnoe (OSA), die im Gegensatz zur ZSA thorakale und abdominelle Atemexkursionen als Zeichen einer forcierten Inspiration aufweist [5].

In Folge der arteriellen Sauerstoffentsättigungen kommt es zu Weckreaktionen, die als „Arousals“ bezeichnet werden [37]. Klinisch äußert sich diese Schlaffragmentierung durch Tagesschläfrigkeit mit einer erhöhten Einschlafneigung (OSA > ZSA). Des Weiteren kommt es zu Konzentrations-/ Aufmerksamkeits-/ Gedächtnisstörungen mit Reduktion der Leistungsfähigkeit, morgendlichen Kopfschmerz und Depression; zusammengenommen zu einer Verschlechterung der Lebensqualität [50]. Zudem wurde bereits gezeigt, dass SBAS in direktem Zusammenhang mit verschiedenen bedeutenden Komorbiditäten wie Bluthochdruck [43, 61, 62, 67], Diabetes mellitus Typ 2 [2, 14], koronarer Herzkrankheit [56, 66, 78, 80], Herzinsuffizienz (HI) [34, 67, 80] und Vorhofflimmern (VHF) [23, 36, 65] steht.

1.2 Schlafbezogene Atmungsstörungen bei Herzinsuffizienz

Bei Patienten mit HI (sowohl bei Chronischer als auch bei Akuter z.B. nach Myokardinfarkt) [59] ist die Prävalenz einer SBAS noch deutlich höher als in der Normalbevölkerung. Insgesamt haben circa 25-40% eine ZSA und circa 49-72% eine OSA [3, 34]. Dies ist durch den bidirektionalen Zusammenhang von SBAS und HI zu erklären.

Zum einen sind Hypoxie und Aufwachreaktionen im Rahmen der SBAS mit gesteigerter sympathischer Aktivierung mit Entzündungsreaktionen und oxidativem Stress assoziiert. Diese Mechanismen beschleunigen möglicherweise die Progression von Arteriosklerose [43, 64, 83, 96], und sorgen so durch arterielle Hypertonie für eine erhöhte Nachlast und linksventrikuläre Belastung. Parallel dazu entsteht über den Euler-Liljestrand-Mechanismus eine pulmonale Hypertonie, welche über ein Rechtsherzversagen zu einer Erhöhung der Vorlast führt, welche auch einen entscheidenden Belastungsfaktor bei HI darstellt. Insbesondere postoperativ kann es zudem zu einem REM-Rebound (in Nacht 3-5) [40, 57, 76], mit einer größeren sympathischen Entladung kommen, was zu Tachykardien, myokardialer Ischämie und

hämodynamischer Instabilität führt [72, 83]. Gleichzeitig wird durch den negativen intrathorakalen Druck ein erhöhter Druck auf die Myokardwände aufgebaut, welcher eine ventrikuläre Dysfunktion erhöhen und eine Erholung nach Myokardinfarkt verringern kann. Alles zusammengenommen fördert das das Voranschreiten der HI [35, 59].

Zum anderen zeigen bisherige Studien, dass kardiovaskuläre Erkrankungen, vor allem HI durch den Flüssigkeitsüberschuss (z.B. bei Beinödemen) zu nächtlicher Flüssigkeitsverschiebung mit Einengung der oberen Atemwege führt, sodass Schlafapnoe entsteht oder sich, wenn sie bereits besteht, verschlechtert [12, 97]. Rückschließend kann sich bei Therapie der HI (medikamentös/ Klappenersatz/ Schrittmacher bei Arrhythmien/ ultima ratio Herztransplantation) [48, 63, 77, 81] die SBAS verbessern oder komplett remittieren.

1.3 Perioperatives Risiko bei Schlafbezogenen Atmungsstörungen

Zudem wird SBAS mit einem erhöhten Risiko für peri- und postoperative Komplikationen assoziiert [53]. Betrachtet man chirurgische Eingriffe allgemein, neigen Patienten mit SBAS eher zu kardialen Komplikationen wie myokardialen Infarkten (MI), Arrhythmien und kardialen Arrest [21, 37, 58]. In Beobachtungsstudien mit Patienten nicht-kardialer OPs besteht eine Assoziation der SBAS zu einer höheren Wahrscheinlichkeit respiratorischer Komplikationen wie Pneumonien, Akutem Respiratorischen Distresssyndrom (ARDS), bezüglich Intubation und Ventilation [1, 5, 22, 38, 74, 90, 91].

Zu Patienten mit kardialen OPs wurden bislang wenige Analysen betrieben [1, 54, 21, 24, 62, 64]. Uchôa et al. fand eine höhere Rate an schwerwiegenden kardiovaskulären Ereignissen, den sogenannten „Major Adverse Cardiac Events“ (MACEs)- also Re-Infarkten und Revaskularisierungs-Maßnahmen (nur bei Betrachtung der Langzeit-Komplikationen) [91]. Des Weiteren entwickeln SBAS-Patienten häufiger Arrhythmien wie VHF [90, 91]. Bezüglich respiratorischer Komplikationen scheinen diese Patienten mit SBAS auf Grund postoperativer Hypoxien längere Intubations- und Ventilationsdauern zu haben und häufigere Tracheostomien zu benötigen [1, 5]. Trotz der Assoziation der SBAS zu postoperativen Komplikationen, bleibt der Einfluss der SBAS auf die gesamte Krankenhaus-Verweildauer (VWD) bei nicht kardialen und kardialen Eingriffen unklar [30, 38].

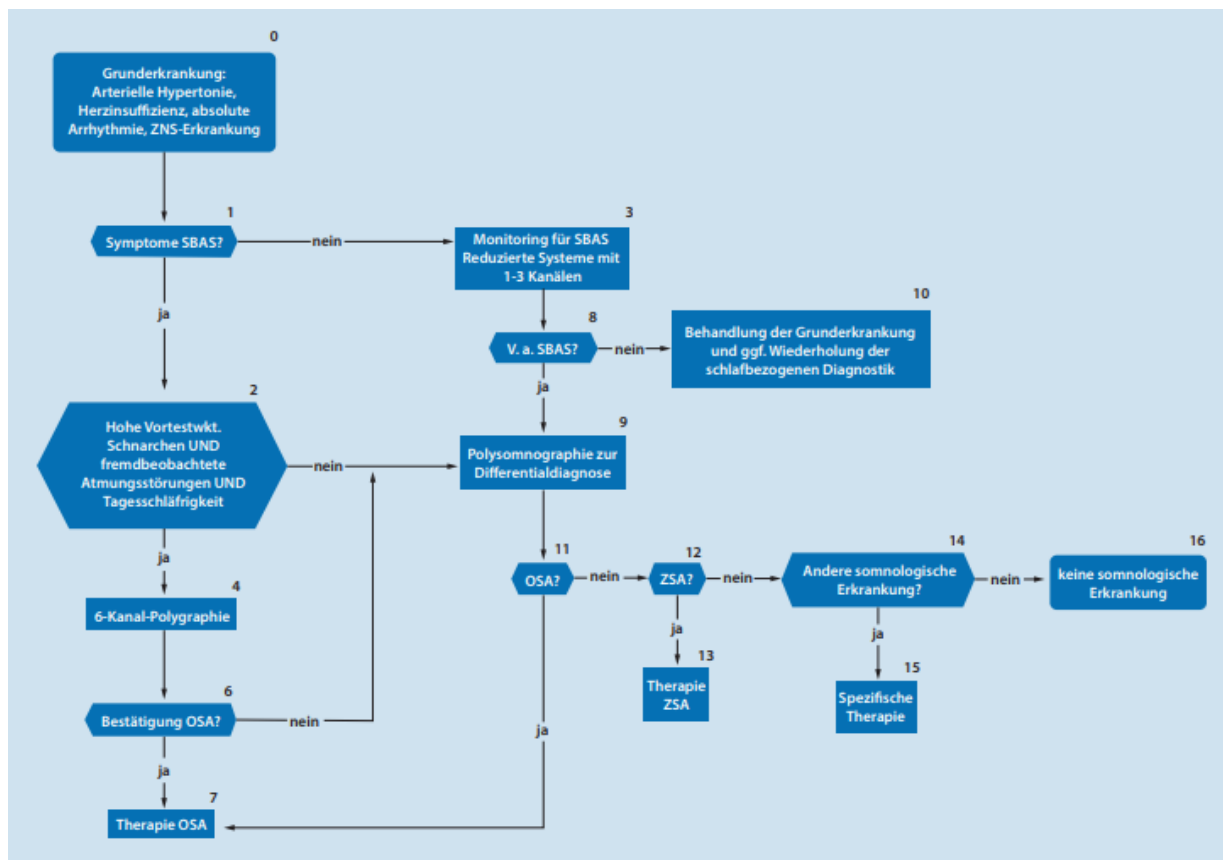
1.4 Perioperatives Management bei OSA-Patienten

Angesichts der erwähnten Komorbiditäten, peri- und postoperativen Komplikationen sollte ein besonderes Augenmerk auf dem perioperativen Management von SBAS-Patienten,

insbesondere bei parallelem Auftreten von SBAS und HI liegen. Ein Zusammentreffen aller Risikofaktoren liegt dabei bei kardialen OPs vor. Aortokoronare Bypass (ACB)-Operation (OP) ist die häufigste kardiale OP und wird in Deutschland jährlich ungefähr 50 000 Mal durchgeführt [4, 45]. Trotz allgemeiner Fortschritte in der Chirurgie unterliegen ACB-Patienten immer noch einem bedeutenden Risiko für kardiale, respiratorische und zerebrovaskuläre Komplikationen [4, 8, 45, 54, 79].

Deshalb sollten Patienten mit Vorerkrankungen wie arterieller Hypertonie, HI, absoluter Arrhythmie oder ZNS-Erkrankungen gemäß der aktuellen Leitlinien spezifisch nach Symptomen einer SBAS (Schnarchen/Atemaussetzer/ Tagesschläfrigkeit) befragt werden und je nach Ergebnis mit einem 3-Kanal-System oder bei hoher Vortestwahrscheinlichkeit mit einer 6-Kanal-Polygraphie auf eine SBAS getestet und anschließend leitliniengerecht behandelt werden (Abb. 1) [50]. Zudem sollte besonderer Wert auf eine leitliniengerechte HI-Therapie gelegt werden [69].

Abbildung 1: Perioperatives Management von SBAS-Patienten



Perioperatives Vorgehen bei Patienten mit kardiovaskulären Grunderkrankungen [50].

1.5 Fragestellung

Zusammenfassend kann man sagen, dass SBAS eine allgemein häufig vorliegende Krankheit ist, deren Prävalenz bei Patienten mit HI umso höher ist. Patienten mit SBAS haben nicht nur grundsätzlich mehr Komorbiditäten, eine oft schwerere HI, sondern das peri- und postoperative Risiko ist bei Vorliegen einer SBAS zudem höher. Dies wurde jedoch bislang noch nicht ausreichend untersucht.

Bisherige Studien zum kardialen Patientenkollektiv wurden mit kleinen Populationsgrößen durchgeführt [1, 5, 74, 91], bei denen Schwere und Art der SBAS nicht mit in die Analysen einbezogen wurden. Die Studien unterscheiden entweder grundsätzlich nicht zwischen OSA und ZSA [74, 91] oder untersuchen nur OSA-Patienten [1, 5, 38, 90]. Die Fragestellung dieser Studie lautet somit: Welche postoperativen Komplikationen treten bei Patienten mit Schlafapnoe nach Bypass-Operationen auf und inwiefern unterscheiden sich darin OSA- von ZSA-Patienten?

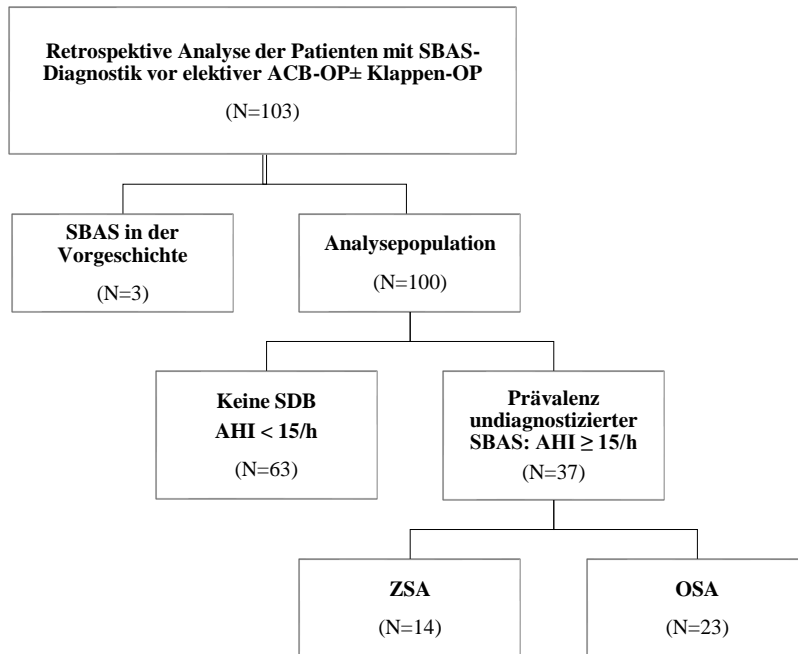
Das Ziel der vorliegenden Studie war folglich, zum einen, die Krankenhaus-VWD und die postoperative hämodynamische Instabilität bei Patienten mit OSA, ZSA und ohne SBAS zu vergleichen, zum anderen kardiale, respiratorische und renale postoperative Komplikationen der SBAS-Patienten, die sich einer ACB-OP unterziehen, zu identifizieren. Wichtig dabei war insbesondere die Differenzierung zwischen ZSA- und OSA-Patienten. Diese Daten könnten dazu beitragen, eine bessere präoperative Risikoeinschätzung zu betreiben und die peri- und postoperative Betreuung der Patienten bei selektiven kardialen Eingriffen noch weiter zu verbessern.

2. Patienten und Methoden

2.1 Analysepopulation und Studiendesign

Von Oktober 2014 bis März 2015 erhielten 103 Patienten, die sich in der Herz-Thorax-Chirurgie des Uniklinikums Regensburg einer ACB-OP unterzogen, in der präoperativen Nacht eine Schlafapnoediagnostik. Da Patienten (N=3) mit einer bereits bekannten Schlafapnoe von unserer Studie ausgeschlossen wurden, wurden insgesamt 100 Patienten entsprechend ihrer Art und Schwere der SBAS analysiert (Abb. 2). Prämedikation erfolgte standardgemäß am Tag der OP oral mit Midazolam 7,5 mg oder mit 3,75 mg bei ≥ 70 -Jährigen, sowie bei Patienten <50 kg. Kardiale, respiratorische und renale postoperative Komplikationen, sowie Faktoren, die das perioperative Risiko beeinflussen könnten, – also z.B. demographische Variablen, allgemeine Komorbiditäten, Ergebnisse der Herzkatheteruntersuchung und die prä- und postoperative Medikation wurden systematisch aus den Patientenakten erhoben. Perioperative Daten ergaben sich aus den OP- und Anästhesieprotokollen. Alle prä- und postoperativen diagnostischen Maßnahmen, wie Echographie-, EKG- oder Röntgen-Thorax-Befunde, sowie die Laborergebnisse, wurden mit in die Studie einbezogen. Diese retrospektive Analyse wurde vom Ethikkomitee der Universität Göttingen bewilligt (Nr. 14/09/11).

Abbildung 2: Studienpopulation



Flussdiagramm der Studienpopulation. SBAS: Schlafbezogene Atmungsstörung; ACB-OP: Aortokoronare Bypass-Operation; OSA: Obstruktive Schlafapnoe; ZSA: Zentrale Schlafapnoe. Modifiziert nach [85].

2.2 Schlafapnoediagnostik

Die Schlafapnoediagnostik wurde in der Nacht vor der ACB-OP mit ApneaLink™ Plus-Geräten (ResMed Inc., Martinsried, Deutschland) mit drei Sensoren durchgeführt, welche in verschiedenen Studien für Patienten mit normaler kardialer Funktion [10, 33] und an Patienten mit HI [3, 95] validiert wurden. Diese enthalten eine Oxymetrie, eine Messung der Herzfrequenz, der Atemstromstärke über eine Nasenbrille und der Atemanstrengung des Thorax über einen Brustgurt.

Die Hypopnoen und Apnoen wurden nach den Empfehlungen der American Academy of Sleep Medicine (AASM) klassifiziert [33]: Eine Apnoe lag vor, wenn der Atemfluss ≥ 10 Sekunden um $\geq 80\%$ absank, eine Hypopnoe bei Abnahme des Atemflusses um 50-80% des Grundwertes für ≥ 10 s mit $\geq 4\%$ Sauerstoffentsättigung [33].

Der Apnoe-Hypopnoe-Index (AHI) misst die Anzahl an Apnoen und Hypopnoen pro Stunde Schlaf. Übereinstimmend mit anderen Studien wurde eine SBAS als ein $AHI \geq 15/h$ definiert [3, 95]. Die SBAS wurde in OSA [Obstruktiver Apnoe Index (OAI) \geq Zentraler Apnoe Index (ZAI)] und ZSA (OAI < ZAI) eingeteilt, dabei zählte eine vorliegende kontinuierliche oder erhöhte Atmungsanstrengung definitionsgemäß zum OAI, während für den ZAI keine Atmungsanstrengung bestehen durfte.

2.3 Erhebung postoperativer klinischer Daten

Die verlängerte Verweildauer (VWD) im Krankenhaus und die postoperative hämodynamische Instabilität unbekannter Ursache wurden als primäre Endpunkte festgelegt. Die Krankenhaus-VWD wurde aus der Anzahl der Tage vom OP-Tag bis zum Tag der Entlassung berechnet [7, 75]. Diese galt bei Überschreiten des bei unserer Studienpopulation ermittelten Medians von 9 Tagen als verlängert. Wir verglichen ebenso die VWD auf der Intensivstation [Intensive Care Unit (ICU)], sowie auf der Intermediate Care Unit (IMC) hinsichtlich des Vorliegens und der Art der SBAS. Die hämodynamische Instabilität unbekannter Ursache wurde als ein Vasopressorbedarf >48 h ((Nor-)epinephrin, Dobutamin, Milrinon) postoperativ definiert [55]. Zusätzlich dienten andere allgemeine, kardiale, respiratorische und renale Komplikationen, die zu den primären Komplikationen beigetragen haben könnten, als sekundäre Endpunkte. Weitere Einzelheiten zu den Definitionen sind in Tab. 1 dargestellt.

Bei den kardialen Komplikationen gelten als Zeichen der HI das neue Auftreten eines Lungenödems und ein erhöhter Verbrauch an Diuretika [38]. Als MI wurde das Auftreten von CK-MB-Werten ≥ 10 -fach des oberen laborspezifischen Grenzwertes während der ersten 48 Stunden ab OP gewertet oder Werte ≥ 5 -fach dieses Grenzwertes, falls zusätzlich neue Q-

Zacken über eine Mindestbreite von $> 0,04$ ms und eine Mindestdiefe von > 1 mV in mehr als zwei verschiedenen Ableitungen oder ein neuer Linksschenkelblock auftraten [57, 88]. MACEs setzen sich aus dem MI und Revaskularisierungs-Maßnahmen zusammen [7, 79].

Zu den respiratorischen Komplikationen zählt eine postoperative Hypoxie, eine respiratorische Insuffizienz oder das Auftreten größerer pulmonaler Komplikationen. Für den Endpunkt „Respiratory Failure“, also eine respiratorische Insuffizienz, müssen eine Ventilationsdauer von > 24 h, der Bedarf einer Reintubation oder einer Tracheostomie vorliegen [38]. Als größere pulmonale Komplikationen gelten schließlich das ARDS, eine pulmonale Embolie oder eine Pneumonie.

Die renalen Komplikationen wurden über den Bedarf einer renalen Ersatztherapie und den Akuten Nierenschaden (AKI) bewertet, der gemäß der KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) über eine Erhöhung der Kreatininwerte von $>0,3$ mg/dl oder auf das 1,5-fache der präoperativen Werte definiert wird [51].

Tabelle 1: Definition der Endpunkte

Primäre Endpunkte	
Krankenhaus-VWD	OP-Tag bis Tag der Entlassung
Hämodynamische Instabilität	Vasopressorbedarf ≥ 48 h
Sekundäre Endpunkte	
Kardiale Komplikationen	
MACE	Klinisch relevanter MI oder Revaskularisierungsmaßnahmen
Klinisch relevanter MI (MI)	CK-MB > 36 ng/ml oder > 18 ng/ml und neue Q-Zacken $> 0,04$ mS / neuer LSB
Herzinsuffizienz (HI)	Pulmonalvenöse Stauung und Erhöhung der Schleifendiuretikadosis
Respiratorische Komplikationen	
Hypoxämie	$< 85\%$ oder $> 4\%$ Absinken im Vergleich zu präoperativen Werten
Respiratorische Insuffizienz	Ventilation > 24 h oder Reintubation oder Tracheostomie
Major Pulmonary Complications	ARDS, Pneumonie oder pulmonale Embolie
Pneumonie	Konsolidierungen im Röntgen-Thorax und C-reaktives- Protein > 100 mg/dl
Renale Komplikationen	
AKI	Kreatinin-Erhöhung auf $+ > 0,3$ mg/dl oder $> 1,5$ * Baseline-Werte

Definition der Endpunkte nach aktuellen Leitlinien/ Vergleichsstudien. VWD: Verweildauer; MACE: Major Adverse Cardiac Events; MI: Myokardinfarkt; AKI: Acute Kidney Injury.

2.4 Statistische Analyse

Die deskriptiven Daten sind – falls nicht anders vermerkt – als Mittelwerte \pm Standardabweichung [Standard Deviation (SD)] angegeben. Nicht normalverteilte Variablen wurden als Median (25.; 75. Perzentile) dargestellt. Unterschiede zwischen den Patienten ohne SBAS, mit ZSA oder OSA wurden bei kontinuierlichen Parametern bei normalverteilten Variablen mittels Varianzanalyse (ANOVA), und bei nicht normalverteilten Variablen mittels Kruskal-Wallis-Test verglichen. Mithilfe des Chi-Quadrat-Tests wurden die kategorialen Variablen verglichen.

Eine univariable Regression diente der Identifizierung möglicher Risikofaktoren, die einen unabhängigen Einfluss auf die verlängerte Krankenhaus-VWD und die hämodynamische Instabilität haben könnten. Schlafapnoe-Parameter, demographische Variablen, Komorbiditäten und perioperative Daten dienten hierbei als unabhängige Variablen. Obwohl keine Kovariablen den β -Koeffizienten um $\geq 10\%$ beeinflussten, wurden klinisch wichtige Faktoren in ein multivariables Modell aufgenommen. Zwei multivariable Modelle wurden verwendet: Modell I mit demographischen Kovariablen [Alter, Geschlecht, Body Mass Index (BMI)], wohingegen Modell II zusätzlich für Parameter, die die Komorbiditäten, den kardialen Schaden und das perioperative Risiko widerspiegeln, [American Society of Anesthesiologists (ASA)-Score, N-terminal pro brain natriuretic peptide (NT-proBNP) und die Bypass-Zeit] adjustiert wurde. Multiples Testen wurde auf Grund des explorativen Charakters der Studie nicht durchgeführt. Für die statistische Analyse wurde SPSS 23.0 Software (IBM SPSS Statistics, Armonk, New York, USA) verwendet. Bei allen Tests galt ein P-Wert $\leq 0,05$ als signifikant.

3. Ergebnisse

3.1 Patientencharakteristika

Die Ergebnisse entsprechen den im Paper präsentierten Daten, wurden nur durch nicht im Paper darstellbare Ergebnisse ergänzt. Die Baseline Charakteristika sind, unterteilt in die Gruppen der SBAS, in Tab. 2 dargestellt. Patienten mit SBAS waren im Vergleich zu der AHI > 15/h-Gruppe signifikant älter und hatten einen höheren BMI (Tab. 2). Bei Patienten mit OSA wurde öfters eine HI diagnostiziert, – sie hatten eine niedrigere linksventrikuläre Ejektionsfraktion als Patienten ohne SBAS oder ZSA-Patienten. Außerdem hatten OSA-Patienten signifikant häufiger Diabetes mellitus als die anderen Patientengruppen. Ebenso neigten sie eher zu einer verschlechterten Nierenfunktion, welche durch die signifikant erhöhten Kreatinin- und die signifikant erniedrigten Glomerulären Filtrationsraten (GFR)-Werte dargestellt wird. Alle drei Patientengruppen unterschieden sich nicht signifikant hinsichtlich des Bluthochdrucks, der Hyperlipoproteinämie, des Raucher-Status, vorheriger MIs oder PTCA-Maßnahmen, sowie ebenso wenig in Bezug auf die operative Methode oder die perioperativen Daten [85].

Tabelle 2: Patientencharakteristika

	AHI<15/h	ZSA; AHI≥15/h	OSA; AHI≥15/h	P-Wert
Allgemeine Daten, N (%)	63 (63)	14 (14)	23 (23)	
Alter, Jahre	66 ± 10	69 ± 9	72 ± 7 ***	0.046^a
Geschlecht (männlich), N (%)	49 (78)	14 (100)	21 (91)	0.067 ^c
BMI, kg/m²	28.0 ± 4.0	29.4 ± 4.0	30.3 ± 4.6	0.066 ^a
Raucher oder Ex-Raucher, N (%)	41 (70)	9 (69)	13 (59)	0.664 ^c
Nicht-Raucher, N (%)	18 (31)	4 (31)	9 (41)	0.664 ^c
Midazolam, N (%)	48 (77)	10 (71)	14 (61)	0.312 ^c
Schlafapnoediagnostik				
AHI, pro Stunde	6 ± 4	33 ± 18 **	24 ± 8 ***	<0.001^b
Obstruktiver Apnoeindex, pro Stunde	0.48 ± 0.45	0.22 ± 0.13	0.79 ± 0.16 ***	<0.001^b
Zentraler Apnoeindex, pro Stunde	0.35 ± 0.42	0.78 ± 0.13 **	0.21 ± 0.16	<0.001^b
Min. SpO₂, %	79.1 ± 8.7	75.1 ± 10.8	74.9 ± 9.6	0.096 ^b
Median SpO₂, %	93.0 ± 1.9	92.8 ± 1.2	91.5 ± 1.8 ***	0.005^b
Komorbiditäten				
ASA Klasse III/IV, N (%)	57 (91)	14 (100)	21 (100)	0.169 ^c
Hypertension, N (%)	56 (89)	14 (100)	21 (91)	0.421 ^c
Vaskuläre Erkrankung, N (%)	30 (48)	9 (64)	10 (44)	0.441 ^c
Hyperlipoproteinämie, N (%)	37 (59)	10 (71)	13 (57)	0.787 ^c
Diabetes mellitus, N (%)	15 (24)	3 (21)	13 (57)	0.012^c
Herzinsuffizienz, N (%)	30 (47,6)	10 (71)	19 (86)	0.004^c
NT-proBNP, pg/ml *	439 (140; 987)*	585 (112;1119)*	1525 (734; 4059)***	0.004^a
Linksventrikuläre Ejektionsfraktion, %	56 ± 12	40 ± 6	42 ± 17	0.005^a
Z.n. MI, N (%)	21 (34)	8 (57)	6 (27)	0.167 ^c
Z.n. PTCA, N (%)	18 (29)	6 (46)	4 (17)	0.184 ^c
Vorhofflimmern, N (%)	8 (13)	2 (15)	5 (23)	0.531 ^c
Kreatinin, mg/dl	1.0 ± 0.3	1.0 ± 0.2	1.6 ± 1.7 ***	0.011^b
GFR, ml/min/1.73qm	75 (60; 87)*	61 (67; 97)*	63 (34; 83)*	0.071 ^b
Perioperative Daten				
ACB-OP und Klappenersatz, N (%)	10 (16)	2 (14)	6 (26)	0.511 ^c
Bypass-Zeit, min	99 ± 53	86 ± 23	104 ± 35	0.509 ^b
Anzahl der Bypässe	2.6 ± 1.0	2.6 ± 0.8	2.5 ± 1.1	0.891 ^b

Baseline-Variablen der Patienten ohne SBAS, mit ZSA und OSA im Vergleich. NT-proBNP: N-terminal pro brain natriuretic peptide; MI: Myocardial Infarction; PTCA: Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty; ACB Aortokoronarer Bypass; ASA: American Society of Anesthesiologists; GFR: Glomeruläre Filtrationsrate * Median (25.; 75. Perzentile); ** P-Wert ZSA vs. keine SBAS < 0,05; *** P-Wert OSA vs. keine SBAS < 0,05 ^aANOVA ^bKruskal-Wallis-Test ^cChi-Quadrat-Test. Modifiziert nach [85].

3.2 Schlafapnoeparameter

Von den 100 retrospektiv analysierten Patienten, wurde bei 37% eine SBAS diagnostiziert ($AHI \geq 15/h$). ZSA und OSA kamen in je 14% und 23% aller Patienten vor. Der AHI und der Oxygen Desaturation Index (ODI), lagen wie erwartet bei den SBAS-Patienten deutlich höher als im $AHI < 15$ -Kollektiv. Ebenso waren die mittleren und minimalen SaO_2 s der SBAS-Patienten (ZSA wie OSA) niedriger, wenn auch nicht signifikant. Die Midazolam-Gabe unterschied sich nicht signifikant zwischen den Patienten ohne SBAS, mit ZSA oder mit OSA (Tab. 2). Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied beim AHI oder in der mittleren Sauerstoffsättigung (SaO_2) zwischen den Patienten, die Midazolam erhielten, im Vergleich zu denjenigen, die am Tag der ACB-OP kein Midazolam erhielten [AHI 9 (4,25; 19) vs. 12 (5; 24), Kruskal-Wallis Test $p = 0.271$; mittlere SaO_2 : 93 (91; 94) vs. 92 (91; 93), Kruskal-Wallis Test $p = 0.253$] [85].

3.3 Postoperative Ergebnisse

Ein Überblick über den Einfluss der SBAS und ihrer Untergruppen auf das postoperative Outcome ist in Tab. 3 gegeben.

Tabelle 3: Postoperative Komplikationen

	Keine SBAS	ZSA	OSA	P-Wert	N
Verlängerter Krankenhaus-VWD, N (%)	20 (32)	7 (50)	14 (61)	0.035^a	
Postoperative kardiale Komplikationen					
Vasopressorbedarf ≥24h, N (%)	35 (58)	13 (93)	14 (67)	0.050^a	95
MACE, N (%)	18 (29)	5 (36)	10 (44)	0.446 ^a	99
MI, N (%)	15 (25)	5 (36)	8 (33)	0.563 ^a	97
Revaskularisierungsmaßnahmen, N (%)	2 (9)	1 (7)	7 (11)	0.881 ^a	98
Furosemid Äquivalenzdosis _{postoperativ} , mg *	50 (30; 93)	60 (30; 115)	125 (38; 255) **	0.001^b	98
Postoperative Erhöhung der Furosemidäquivalenzdosis, mg *	40 (20; 80)	50 (28; 115)	75 (38; 255)	0.235 ^b	98
Lungenödem, N (%)	53 (84)	13 (93)	20 (91)	0.557 ^b	99
Postoperative respiratorische Komplikationen					
Respiratorische Insuffizienz, N (%)	3 (5)	2 (14)	3 (14)	0.299 ^a	97
Reintubation, N (%)	0 (0)	0 (0)	1 (5)	0.171 ^a	99
Tracheostomie, N (%)	0 (0)	0 (0)	2 (9)	0.028^a	99
„Major Pulmonary Complications“, N (%)	11 (18)	2 (14)	6 (27)	0.531 ^a	99
Pneumonie, N (%)	10 (16)	2 (14)	5 (23)	0.728 ^a	99
ARDS, N (%)	0 (0)	1 (7)	1 (5)	0.145 ^a	99
Ventilationsdauer, h	11 (8; 14)	13 (8; 18)	14 (7; 18)	0.322 ^b	99
Postoperative renale Komplikationen					
Acute Kidney Injury, N (%)	22 (35)	5 (36)	12 (55)	0.256 ^a	99
Max. Kreatinin, mg/dl *	1.2 (1.0; 1.6)	1.0 (0.9; 1.4)	1.6 (1.1; 2.6) **	0.015^b	96
Min. GFR, ml/min/1,73 qm *	59.5 (41.0; 74.8)	68.0 (44.5; 89.0)	41.0 (23.0; 69.0) **	0.029^b	97
Dialyse, N (%)	3 (5)	0 (0)	3 (13)	0.219 ^a	99

Komplikationsrate für eine verlängerte Krankenhaus-VWD, kardiale, respiratorische und renale Parameter der Patienten ohne SBAS-, mit ZSA- und OSA im Vergleich. VWD: Verweildauer, ICU: Intensive Care Unit, IMC: Intermediate Care Unit, MACE: Major Adverse Cardiac Events, MI: Myokardinfarkt; s. Legende der Tab. 1 für weitere Abkürzungen; *Median (25.; 75. Perzentile); **P-Wert OSA vs. keine SBAS < 0,05; ^aChi-Quadrat-Test ^bKruskal-Wallis-Test. Modifiziert nach [85].

3.3.1 Verlängerte Krankenhausverweildauer

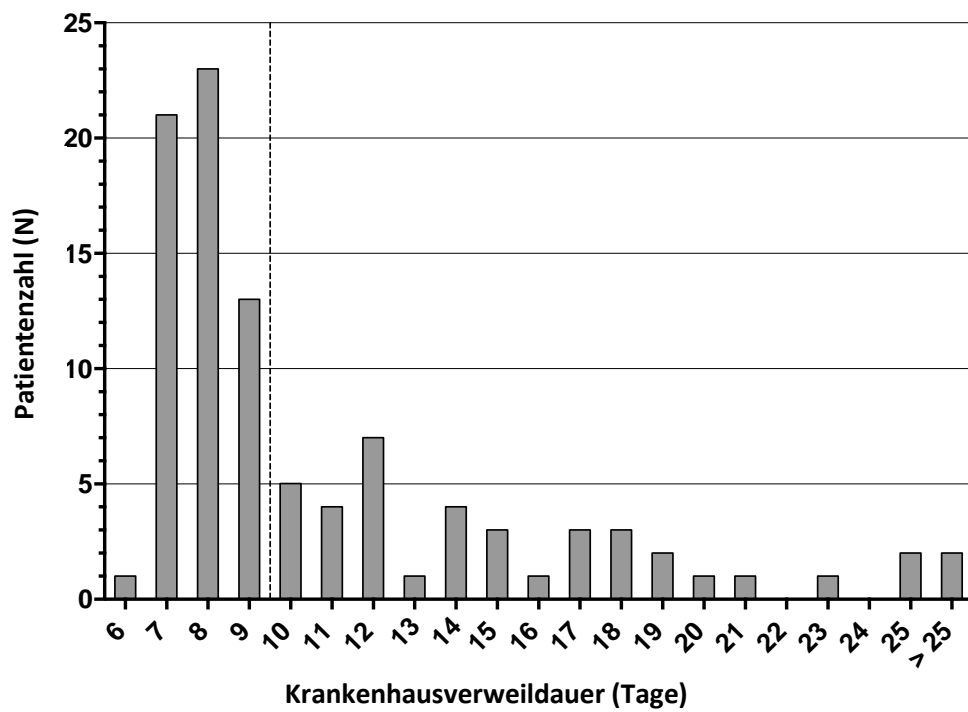
Der Median der VWD im Krankenhaus lag bei 9 Tagen für alle Patienten (Abb. 3) (mittlere Krankenhaus-VWD (\pm SD) von 11.2 ± 7.7 Tagen). Er variierte signifikant zwischen den Untergruppen [keine SBAS 8.0 Tage (7.5; 11.0) vs. ZSA 9.5 Tage (7.0; 12.5) vs. OSA 12.0 Tage (9.0; 17.0), Kruskal-Wallis Test zwischen allen Gruppen $p = 0.023$; OSA vs. keine SBAS $p = 0.005$; Abb. 4A]. Die verlängerte Krankenhaus-VWD, welche ab dem Median von 9 Tagen (≤ 9 vs. > 9 Tage) festgelegt wurde, lag bei OSA-Patienten signifikant häufiger vor als bei Patienten ohne SBAS. OSA-Patienten verbrachten tendenziell wenn auch nicht signifikant sowohl mehr Zeit auf der ICU (keine SBAS vs. ZSA. Vs. OSA 1.8 vs. 3.0 vs. 3.9 Tage; $p = 0.106$) wie auch auf der IMC (2.4 vs. 3.1 vs. 4.4 Tage; $p = 0.170$) (Abb. 4A) [85].

Univariable Regressionsanalysen identifizierten den AHI, die Diagnose OSA, den ODI, die Zeit der arteriellen $\text{SaO}_2 < 90\%$, $\text{BMI} \geq 30 \text{ kg/m}^2$ und eine linksventrikuläre Ejektionsfraktion $< 50\%$ als signifikante Variablen, die die VWD verlängerten (Tab. 4). Die multivariablen Adjustierungen hatten in beiden Modellen keinen relevanten Einfluss auf die unabhängige Assoziation des AHI zum verlängerten Krankenhausaufenthalt der univariablen Analyse [Modell I: Odd's Ratio (OR) (95% Konfidenzintervall, (KI)) 1.046 (1.004; 1.089) $p = 0.031$, Modell II: OR (95% KI) 1.047 (1.001; 1.95), $p = 0.044$, Tab. 5]. Zur OSA war die Korrelation zwar noch stärker, jedoch in den multivariablen Modellen nicht signifikant [OR (95% KI) 2.881 (1.104; 7.518) $p = 0.031$].

Besonders interessant scheint auch der direkte Vergleich des Risikos eines verlängerten Krankenhausaufenthalts von Patienten mit OSA vs. ohne SBAS [OR (95% KI) 3.344 (1.241; 9.012) $p = 0.017$, Tab. 6], da dies bedeutet, dass OSA-Patienten im Vergleich zu Patienten ohne SBAS ein 334% höheres Risiko für eine verlängerte Krankenhaus-VWD haben. Der Vergleich der ZSA vs. Patienten ohne SBAS zeigte hierbei keine Signifikanz [85].

Weitere wichtige VWD-verlängernde prä- und postoperative Determinanten sind in den Abb. 5A und 5B dargestellt. Das Vorhandensein einer OSA verlängerte die Krankenhaus-VWD signifikant um 3.5 Tage (Abb. 5A). Andere signifikante präoperative Variablen waren - bei Betrachtung der absoluten Werte an Tagen um die die Krankenhausaufenthaltsdauer verlängert wurde - $\text{BMI} \geq 30 \text{ kg/m}^2$, SBAS, ein Alter ≥ 65 Jahre und eine diastolische Dysfunktion (Abb. 5A). Signifikante postoperative Prädiktoren der VWD umfassten respiratorische Insuffizienz, Ventilationsdauer $> 24\text{h}$, Bedarf einer Dialyse, Fieber, größere pulmonale Komplikationen, klinisch relevanter MI und ein C-reactive protein level von $\geq 100 \text{ mg/dl}$ (Abb. 4B) [85].

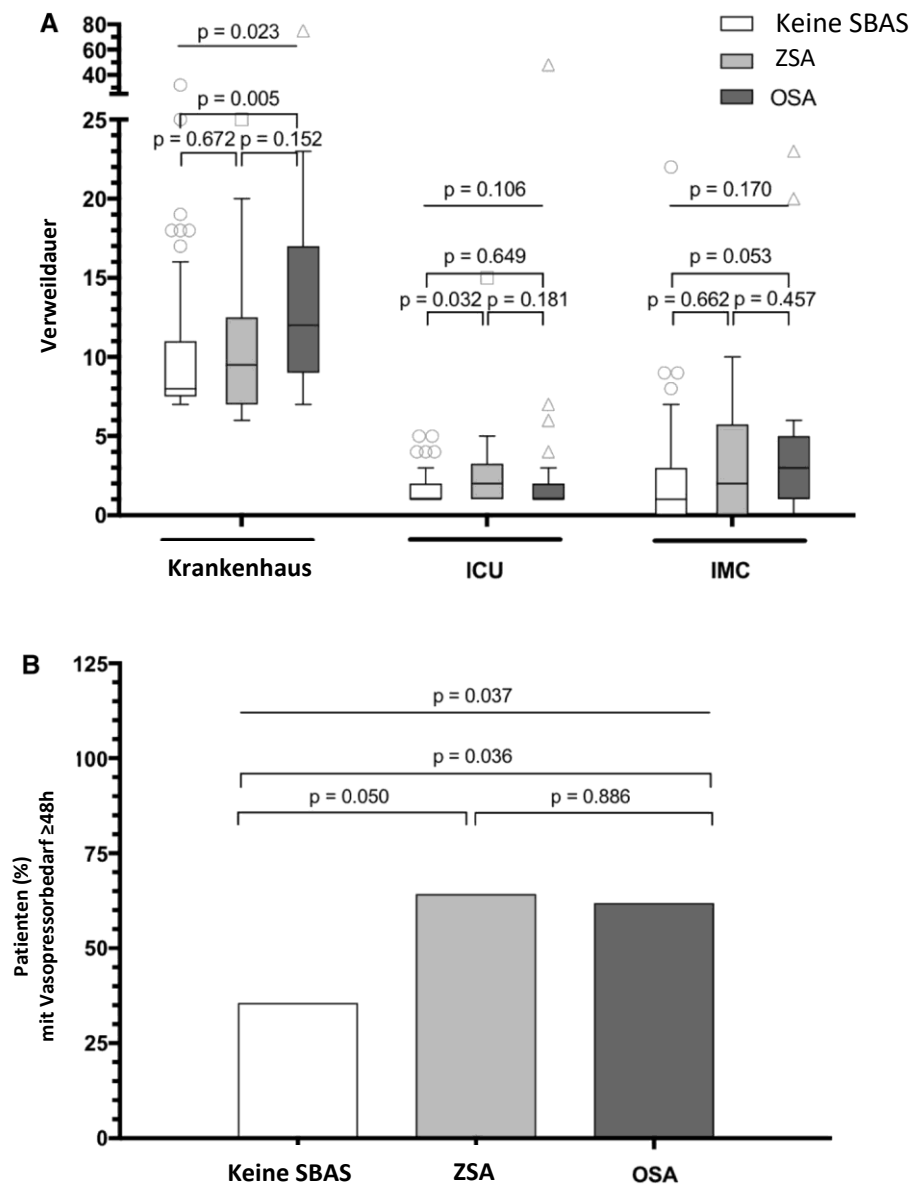
Abbildung 3: Krankenhausverweildauer



Länge der Krankenhausverweildauer bis zur Entlassung. Das Säulendiagramm zeigt, wie viele Patienten wie viele Tage lang im Krankenhaus verweilten. Modifiziert nach [85].

----- (Gestrichelte Linie): Zeigt den Median der Krankenhausverweildauer an.

Abbildung 4A und B: Krankenhausverweildauer und Vasopressorbedarf abhängig von SBAS



A: Länge der Krankenhaus-VWD und des Bedarfs an Vasopressoren ≥ 48 h. Der Boxplot zeigt die Länge der Krankenhaus-, ICU- und IMC-Verweildauer von Patienten ohne SBAS, ZSA und OSA. Die "Box" zeigt den Quartilabstand (enthält die mittleren 50% der Stichprobenelemente), die Linie in der Box den Median. Die Antennen "Whisker" (obere/untere Grenzwerte) entsprechen den maximalen Werten innerhalb des $\pm 1,5$ -fachen Quartilabstands. Kreise, Vierecke und Dreiecke zeigen Einzelwerte außerhalb des 1,5-fachen Quartilabstands.

B: Anzahl an Patienten in Prozent mit einem Vasopressorbedarf ≥ 48 h unter den Patienten ohne SBAS, ZSA oder OSA im Vergleich (Chi-Quadrat-Test). VWD: Verweildauer, ICU: Intensive Care Unit, IMC: Intermediate Care Unit. Modifiziert nach [85].

Tabelle 4: Prädiktoren für die Krankenhausverweildauer und den Vasopressorbedarf

Univariable Analyse	Verlängerter Krankenhaus-VWD (>9d)		Verlängerter Vasopressorbedarf (≥48h)	
Variable	OR (95% KI)	P-Wert	OR (95% KI)	P-Wert
SBAS				
AHI/h	1.05 (1.01; 1.10)	0.007	1.06 (1.02; 1.11)	0.006
OSA	3.34 (1.24; 9.01)	0.017	2.94 (1.05; 8.23)	0.040
ZSA	1.53 (0.66; 6.96)	0.201	3.26 (0.97; 10.99)	0.057
ODI	1.05 (1.01; 1.10)	0.011	1.06(1.01; 1.10)	0.010
SaO2 <90%	1.00 (1.00; 1.01)	0.020	1.00 (1.00; 1.00)	0.897
Demographische Variablen				
Alter (Jahre)	1.03 (0.99; 1.09)	0.147	1.04 (1.00; 1.09)	0.080
Geschlecht, männlich	2.36 (0.70; 7.93)	0.164	2.68 (0.79; 9.14)	0.115
BMI ≥ 30 (kg/m²)	3.78 (1,55; 9.24)	0.003	1.17 (0.49; 2.81)	0.719
Komorbiditäten				
ASA Klasse III/IV (vs. ASA I/II)	1.35 (0.23; 7.73)	0.739	0.83 (0.16; 4.36)	0.829
Hypertension	0.38 (0,08; 1.94)	0.245	2.11 (0.47; 9.37)	0.329
NT-proBNP (pg/ml)	1.17 (0.96; 1.43)	0.121	1.28 (0.99; 1.67)	0.063
Linksventrikuläre Ejektionsfraktion <50%	3.18 (1.12; 9.05)	0.030	2.03 (0.70; 5.86)	0.190
OP-Variablen				
CAB und Klappenersatz	2.06 (0.73; 5.77)	0.171	1.42 (0.50; 4.08)	0.512
Distale Anastomose	0.99 (0.65; 1.51)	0.954	1.12 (0.73; 1.73)	0.613
Bypass-Zeit (min)	1.02 (1.00; 1.02)	0.063	1.01 (1.01; 1.02)	0.037

Univariable Regressionsanalyse: Assoziation der verlängerten Krankenhaus-VWD (Spalte 1) und des verlängerten Vasopressorbedarfs (Spalte 2) zu SBAS -, demographischen und OP-Variablen. Werte präsentiert als OR: Odd's Ratio und KI: Konfidenzintervall. VWD: Verweildauer, ODI: Oxygen Desaturation Index, SaO2: arterielle Sauerstoffsättigung. Siehe Legende der Tabelle 1 für weitere Abkürzungen. Modifiziert nach [85].

Tabelle 5: Multivariable Analyse der Assoziation von verlängerter Krankenhausverweildauer und AHI

Variable	Modell I			Modell II		
	OR	95% KI	P-Wert	OR	95% CI	P-Wert
AHI, pro Stunde	1.004	(1.004; 1.089)	0.031	1.047	(1.001; 1.095)	0.044
Alter, Jahre	1.018	(0.969; 1.070)	0.474	0.998	(0.944; 1.055)	0.949
Männliches Geschlecht	1.958	(0.543; 7.061)	0.305	1.367	(0.348; 5.380)	0.654
Body mass index, kg/m²	1.125	(1.010; 1.253)	0.032	1.147	(1.020; 1.290)	0.011
ASA Klasse III/IV (Referenz: ASA I/II)				0.990	(0.105; 9.313)	0.993
NT-pro BNP, pg/ml				1.289	(0.994; 1.672)	0.053
Bypasszeit, min				1.01	(0.999; 1.021)	0.076

Multivariable Regressionsanalyse: Assoziation des AHIs mit verlängerter Krankenhaus-VWD nach Adjustierung für wesentliche Kovariablen.

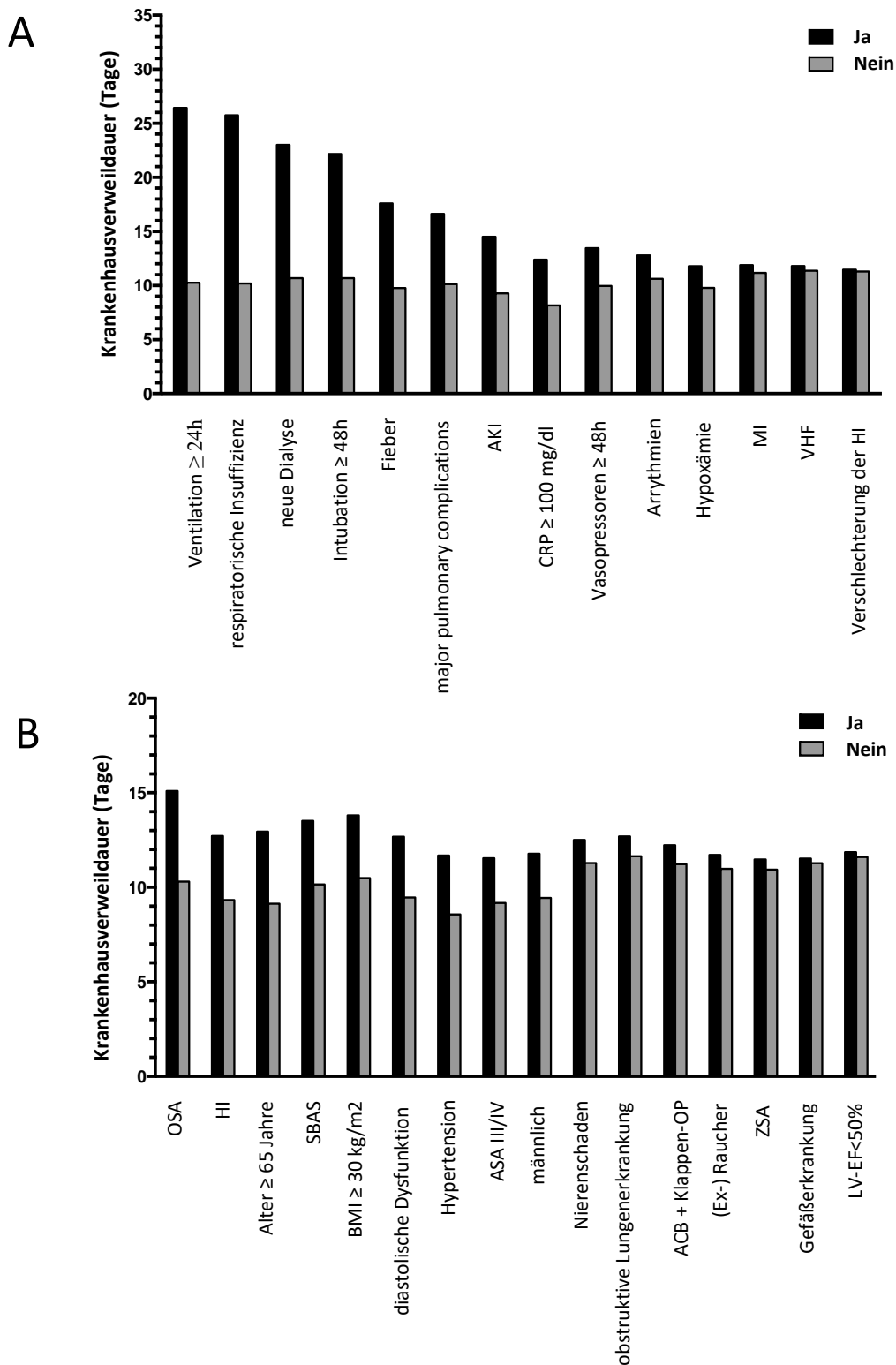
Modell I: demographische Parameter (AHI, Alter, Geschlecht, BMI). Modell II: + Parameter, die die Komorbiditäten repräsentieren: kardialer Schaden, perioperatives Risiko (Asa-Score, NT-proBNP und die Bypasszeit). Werte präsentiert als OR: Odd's Ratio und KI: 95% Konfidenzintervall. ASA: American Society of Anesthesiologists; NT-proBNP: N-terminal pro brain natriuretic peptide. Modifiziert nach [85].

Tabelle 6: Bivariable Analyse der Assoziation der primären Endpunkte mit OSA und ZSA

Bivariable Analyse	Verlängerte Krankenhausverweildauer (>9d)		Verlängerter Vasopressorbedarf (≥48h)	
Variable	OR (95% KI)	P-Wert	OR (95% KI)	P-Wert
OSA vs. keine SBAS	3.344 (1.241; 9.012)	0.017	2.940 (1.050; 8.232)	0.040
ZSA vs. keine SBAS	2.150 (0.0664; 6.957)	0.201	3.257 (0.965; 10.991)	0.057

Bivariable Analyse: Assoziation der verlängerten Krankenverweildauer/ des verlängerten Vasopressorbedarfs mit OSA/ ZSA im Vergleich zu Patienten ohne SBAS. Werte präsentiert als OR: Odd's ratio und KI: Konfidenzintervall.

Abbildung 5A und B: Prä- und postoperative Einflussfaktoren für eine verlängerte Krankenhausverweildauer



Determinanten für eine verlängerte Krankenhausverweildauer. Vergleich der Krankenhausverweildauer mit und ohne den jeweiligen prä-(A) oder postoperativen (B) Parameter. AKI: Acute Kidney Injury; atrial fibrillation = Vorhofflimmern; CRP: C-reactive Protein; MI: Myokardinfarkt; VHF: Vorhofflimmern; HI: Herzinsuffizienz; OSA: Obstruktive Schlafapnoe; SBAS: Schlafbezogene Atmungsstörung; ASA: American Society of Anesthesiologists; LVEF: Aortokoronare Bypass-OP; ZSA: Zentrale Schlafapnoe; LV-EF: Linksventrikuläre Ejektionsfraktion; Werte als Mediane präsentiert. *P-Wert <0.05. Modifiziert nach [85].

3.3.2 Postoperative hämodynamische Instabilität

Im Vergleich zu 36% der Patienten ohne SBAS, benötigten 64% der ZSA und 63% der OSA-Patienten Vasopressoren ≥ 48 Stunden (Abb. 4B). Demnach neigten SBAS-Patienten eher dazu eine hämodynamische Instabilität zu entwickeln. In der univariablen Analyse (Tab. 4) war der Vasopressorbedarf ≥ 48 Stunden signifikant mit dem AHI, mit OSA, dem ODI und der Bypasszeit assoziiert. Dabei zeigten kardiovaskuläre Risikofaktoren (z.B. Alter, männliches Geschlecht, BMI oder Hypertension), die präoperativen NT-proBNP Werte oder die Art der Operationsweise (z.B. die Anzahl der distalen Anastomosen und ein zusätzlicher Klappenersatz) keine signifikante Assoziation mit einem verlängerten Vasopressorbedarf. In den im Methodenteil (s.o.) beschriebenen multivariablen Modellen waren neben dem Alter nur der AHI signifikant mit einem verlängerten Bedarf an Vasopressoren unabhängig aller Kovariablen assoziiert [Modell I: OR (95% KI) 1.051 (1.007; 1.097) $p = 0.021$; Modell II: OR (95% KI) 1.052 (1.002; 1.104) $p = 0.040$, Tab.7] [85].

Genauso wie beim verlängerten Krankenhausaufenthalt zeigte sich hier ein signifikantes Quotenverhältnis beim Vergleich des Vorliegens einer OSA zu fehlender SBAS [OR (95% KI) 2.940 (1.050; 8.232) $p = 0.040$, Tab. 6] [85]. Diese Assoziation fiel bei den ZSA-Patienten zwar sogar noch stärker, jedoch nicht signifikant aus (Tab. 6).

3.3.3 Herzinsuffizienz und MACE

Bezüglich der Herzinsuffizienz kam ein postoperatives Lungenödem in den drei Untergruppen ähnlich oft vor. Der Bedarf an Diuretika (Furosemidäquivalenzdosis) war bei OSA-Patienten signifikant höher als bei Patienten ohne SBAS oder mit ZSA (Tab. 3) [85]. Auch bei Untersuchung der Diuretikadifferenz (postoperativ - präoperativ) sieht man einen Trend zur Erhöhung der Diuretikadosis bei OSA-Patienten, dieser ist jedoch nicht mehr signifikant (Abb. 6), der direkte Zusammenhang zwischen Diuretikadifferenz und AHI in der binär logistischen Regression zeigt jedoch Signifikanz [OR (95% KI) 3.357 (0.480, 6.233) $p = 0.023$].

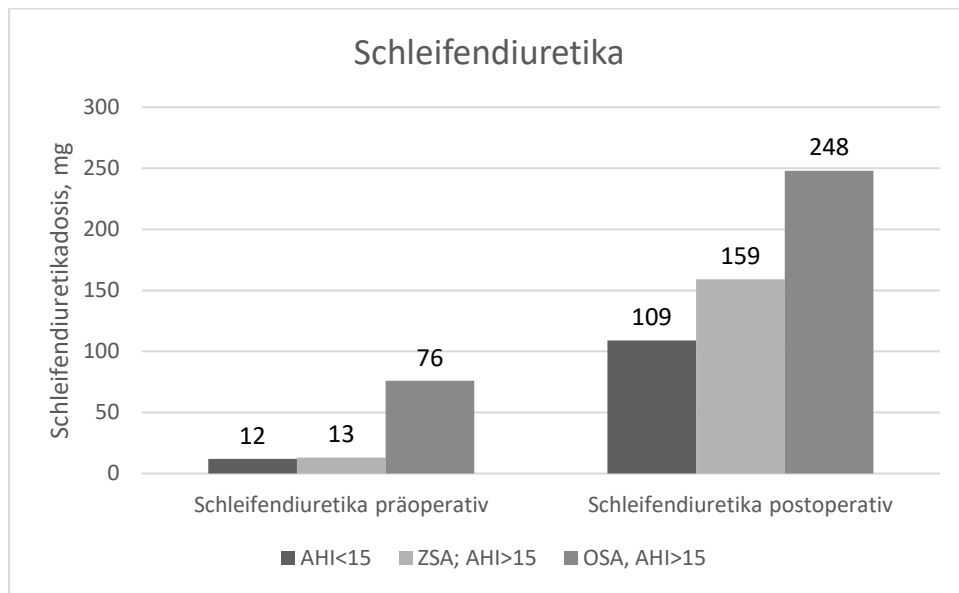
Ebenfalls nicht relevant da nicht signifikant zeigten sich die MACEs, also MI und Revaskularisierungsmaßnahmen [85], der CK-MB-Verlauf und das Auftreten von Arrhythmien. Auch wenn für den CK-Verlauf die Populationsgröße zu klein ist, lässt er einen Einblick in die untersuchten Daten zu (Abb.7). Bei der Differenzierung von Arrhythmien ergab sich auf Grund der geringen Populationszahl und der geringen Anzahl an registrierten Ereignissen bei fehlendem Langzeit-EKG keine relevante Aussage hinsichtlich Asystolien/ neuer AV-Blöcke/ ventrikulärer Tachykardien.

Tabelle 7: Multivariable Analyse der Assoziation von hämodynamischer Instabilität und AHI

Variable	Modell I			Modell II		
	OR	95% KI	P-Wert	OR	95% KI	P-Wert
AHI, pro Stunde	1.051	(1.007; 1.097)	0.021	1.052	(1.002; 1.104)	0.040
Alter, Jahre	1.059	(1.001; 1.119)	0.046	1.070	(1.000; 1.145)	0.949
Männliches Geschlecht	2.526	(0.647; 9.864)	0.182	2.485	(0.530;11.657)	0.248
Body mass index, kg/m²	0.970	(0.870; 1.083)	0.591	0.976	(0.857; 1.112)	0.718
ASA Klasse III/IV (Referenz: ASA I/II)				0.768	(0.049;12.042)	0.851
NT-pro BNP, pg/ml				1.000	(1.000; 1.001)	0.131
Bypasszeit, min				1.007	(0.994; 1.019)	0.299

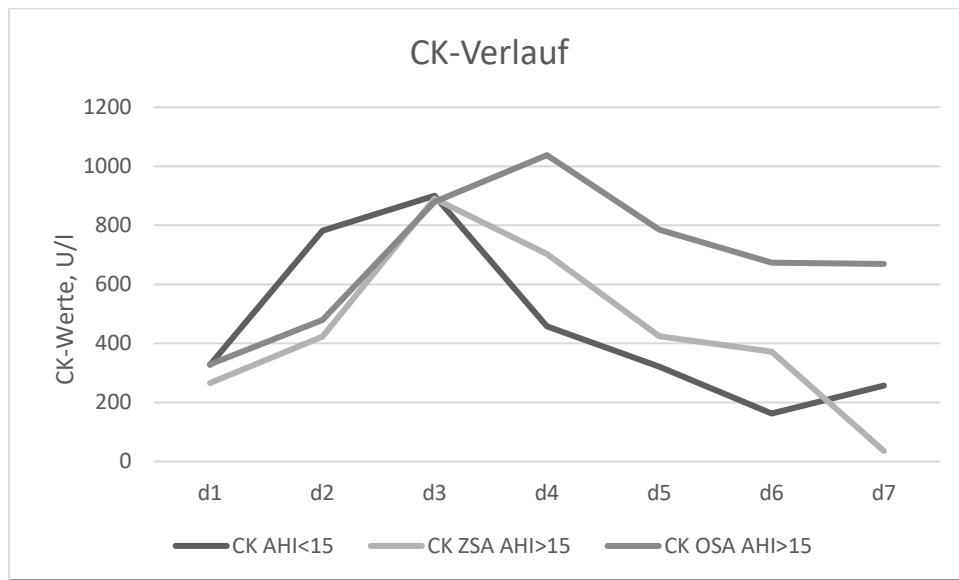
Multivariable Regressionsanalyse: Assoziation des AHIs mit dem Vasopressorbedarf ≥ 48 h nach Adjustierung für wesentliche Kovariablen: Modell I: demographische Parameter; Modell II: + Parameter, die die folgenden Komorbiditäten repräsentieren: kardialer Schaden, perioperatives Risiko (s. Tab. 5). Werte präsentiert als OR: Odd's Ratio und KI: Konfidenzintervall. Abkürzungen s. Tab. 5. Modifiziert nach [85].

Abbildung 6: Schleifendiuretikabedarf



Vergleich der Diuretikadosis prä- und postoperativ in den Untergruppen ohne SBAS, mit ZSA und mit OSA, Werte als Furosemid-Äquivalenzdosis (Mittelwerte). Abkürzungen s. Abb. 1.

Abbildung 7: CK-Verlauf



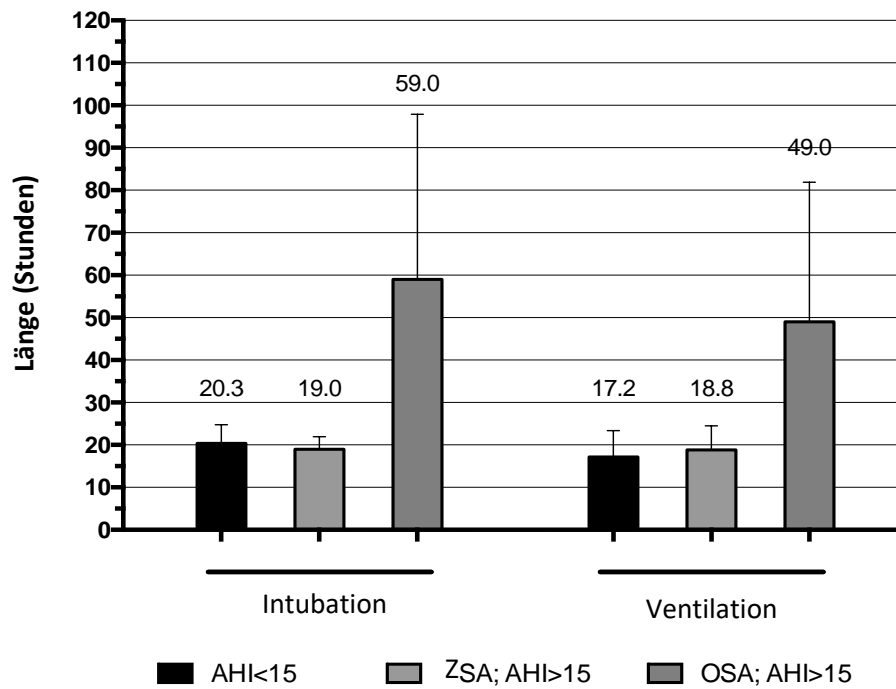
Vergleich der postoperativen CK-Mittelwerte der einzelnen Tage im Verlauf, in den Untergruppen ohne SBAS, mit ZSA und mit OSA. CK: Kreatinkinase.

3.3.4 Respiratorische Insuffizienz

Obwohl die Länge der mechanischen Ventilation bei OSA-Patienten bei Betrachtung der Mittelwerte zweimal so lang war wie bei Patienten ohne SBAS, zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen. (Abb. 8) [85]. Ventilation ≥ 24 war unabhängig der Kovariablen signifikant mit dem AHI (OR 1.064, $p = 0.011$) und dem OAI korreliert (OR 1.114, $p = 0.050$). Bei Patienten mit OSA wurde häufiger eine Tracheostomie benötigt und somit zusammengenommen häufiger eine respiratorische Insuffizienz (s. Definition Tab. 1) diagnostiziert und als bei jenen ohne SBAS (Tab. 3) [85]. Sowohl die respiratorische Insuffizienz [OR (95% KI): 1.061 (1.015, 1.110) $p = 0.009$] wie auch das ARDS [OR (95% KI): 1.093 (1.020, 1.172) $p = 0.012$] zeigten in der binär logistischen Regression eine signifikante Korrelation zum AHI. Da diese Parameter jedoch sehr selten auftreten, ist eine Adjustierung für andere Kovariablen hier nicht sinnvoll.

Als nicht statistisch signifikant stellten sich der Vergleich der Untergruppen bezüglich der “Major Pulmonary Complications” mit Pneumonien, ARDS und Lungenembolie heraus (Tab. 3) [85]. Ebenso wenig signifikant zeigten sich perioperative Parameter zum Intubationsrisiko wie der Mallampati-Index und die Cormack-Ebene. Die Populationsgröße war zu gering um relevante Aussagen über eine Reintubation oder die Anlage einer ECMO zu treffen.

Abbildung 8: Intubations- und Ventilationsdauer



Intubations- und Ventilationsdauer von Patienten ohne SBAS, mit ZSA und OSA. Werte als Mittelwert (\pm Standardabweichung). Abkürzungen s. Abb. 1. Modifiziert nach [85].

3.3.5 Renale Komplikationen

OSA war mit einer schlechteren Nierenfunktion, die durch die höheren Kreatininwerte und die signifikant niedrigeren GFR repräsentiert wird, assoziiert (Tab. 3) [85]. Nicht signifikant, allerdings in der Tendenz stimmig, hatten SBAS-Patienten mehr Neigung zur Entwicklung eines AKI im Vergleich zu Patienten ohne SBAS. Dabei zeigte sich insbesondere ein Unterschied bezüglich der Anzahl der Tage, an denen ein AKI auftrat. Passend zum Auftreten des AKI wurde ebenso öfter eine Nierenersatztherapie benötigt.

4. Diskussion

Die Studie gibt neue Einblicke auf den Einfluss der SBAS, auf die Länge der Krankenhaus-VWD und die postoperativen Komplikationen. Erstens lag eine vorher nicht diagnostizierte SBAS mit einem $AHI \geq 15$ in 37 % aller Patienten mit elektiver ACB-OP vor, eine ZSA in 14%, eine OSA in 23%. Zweitens zeigte sich, dass OSA-Patienten einen 4 Tage längeren Krankenhausaufenthalt benötigten als Patienten ohne SBAS. Der durch den AHI gemessene Schweregrad der SBAS war unabhängig aller bekannten Risikofaktoren mit dem verlängerten Krankenhausaufenthalt assoziiert. Drittens weisen Patienten mit einer SBAS ein erhöhtes Risiko auf, eine postoperative hämodynamische Instabilität und HI – dargestellt durch den signifikant verlängerten Bedarf an Vasopressoren (≥ 48 h) – zu entwickeln [85].

4.1 Prävalenz nicht diagnostizierter SBAS

In unserer Studie war SBAS mit einem $AHI \geq 15$ in 37 % aller Patienten mit elektiver ACB-OP präsent, wobei mehrheitlich eine OSA vorlag [85]. Da viele der ACB-Kandidaten an HI und anderen lebensstilassoziierten Komponenten des metabolischen Syndroms (wie Bluthochdruck, Diabetes mellitus Typ 2, Hyperlipidämie oder Obesität), die wiederum mit SBAS assoziiert sind, leiden, ist die Prävalenz einer SBAS bemerkenswert hoch. Unsere Ergebnisse stimmen mit den SBAS-Prävalenzen von 29 % - 64 % in vorherigen Studien mit KHK-Patienten überein [56, 91]. Unterschiede in den Prävalenzen könnten auf verschiedene Definitionen und Diagnosearten der SBAS (und ihrer Subtypen) – von Berlin Questionnaire (41%) [1], Polygraphie mit tragbarem Monitor (59 vs. 29%; vor im vgl. zu 2 Wochen nach OP) [73, 91], bis zur Polysomnographie (56%) – zurückzuführen sein [90].

Da das Polygraphiegerät unserer Studie nicht die totale Schlafzeit bestimmen kann, wurde der AHI auf Basis der Aufzeichnungszeit bestimmt. Folglich könnte die AHI-Schwere unterschätzt worden sein.

Patienten mit einer Prämedikation mit Benzodiazepin-Agonisten wie Zolpidem oder S-Zopiclon hatten ähnliche AHI- und Sauerstoffsättigungswerte im Vergleich zu denjenigen ohne sedative Prämedikation [82, 91]. Die Auswirkungen einer Prämedikation mit Midazolam bei OSA-Patienten wurden von Gentil et al. dargelegt, welcher zeigte, dass Midazolam nicht die Anzahl der Apnoen oder die Inzidenz der Sauerstoffentsättigungen bei OSA-Patienten erhöht [25]. Zudem zeigt die Evidenz mehrerer Studien, dass Midazolam in ähnlicher Dosierung keinen Einfluss auf den AHI oder die mittlere Sauerstoffsättigung habe [24, 27]. Übereinstimmend dazu zeigte sich auch in unserer Patientenpopulation keine signifikante

Assoziation zwischen der Prämedikation mit Midazolam und dem AHI oder der mittleren Sauerstoffsättigung.

Unseres Wissens nach ist dies die erste Studie, die bei der Assoziation von SBAS und den postoperativen Komplikationen die Untergruppen in OSA und ZSA differenziert. Bislang verglichen fast alle Studien zwei Patientengruppen: mit OSA und mit SBAS bzw. ohne OSA und ohne SBAS (Tab. 6). Ungefähr ein Drittel der Patienten mit ACB-OP wiesen eine HI mit reduzierter Ejektionsfraktion auf [89]. Auch wenn die Prävalenz von ZSA in der Allgemeinbevölkerung niedriger ist als die der OSA, variieren die geschätzten Prävalenzen der ZSA-Patienten unter dem Kollektiv der Herzinsuffizienten zwischen 30 und 50 Prozent [47]. Demnach muss bei einer großen Menge der Patienten mit ACB angenommen werden, dass sie eine ZSA haben. Vorherige Studien zu Patienten mit ACB-OP, die zwar einen signifikanten Anteil an Patienten mit ZSA beinhalten, bezogen ZSA nicht mit ein (Tab. 8); in unserer Studie lag ZSA in 14% vor. Um den Einfluss der SBAS und ihrer Subtypen auf das postoperative Outcome kardialer Patienten tiefergehend zu verstehen, sollte ZSA in den Analysen nicht ignoriert werden.

Tabelle 8: Querschnittsstudien zur Assoziation von SDB und der postoperativen Komplikationen oder Prädiktoren eines verlängerten Krankenhausaufenthalts

Studie, Jahr	Rahmen	Patienten - population	SBAS-Diagnose, AHI Grenzwert	Gruppen	N	Alter [Jahre, (Median)]	Männer [N (%)]	Endpunkte				Statistische Analyse
								Krankenhaus-VWD	kardial	respiratorisch	renal	
Diese Studie	Single-Center	ACB ± Klappen-OP	PG, AHI ≥15/h	ZSA OSA Keine SBAS	14 23 63	69 72 66	14 (100) 21 (91) 49 (78)	- Verlängerte Krankenhaus-VWD (61% vs. 31%, p = 0.013) bei OSA - AHI unabhängig der Kovariablen mit verlängerter Krankenhaus-VWD assoziiert	- Höhere Inzidenz postoperativer hämodynamischer Instabilität bei SBAS (OSA vs. keine SBAS: p = 0.036; ZSA vs. keine SBAS: 0.050) - AHI unabhängig der Kovariablen mit erhöhtem Vasopressorbedarf ≥48h assoziiert	- Bedarf verlängerter mechanischer Ventilation bei SBAS-Patienten (nicht signifikant)	- OSA mit verschlechterter Nierenfunktion assoziiert	Regressionsanalyse für Geschlecht, Alter, BMI, ASA-Score, NT-proBNP, Bypasszeit adjustiert
SBAS-Studien: postoperative Komplikationen												
Kaw et al., 2006 ²⁸	Single-Center	Thoraxchirurgische OPs	PSG, AHI ≥5/h	OSA Keine OSA	37 185	62.9 61.8	29 (78.4) 31.8 (26.9-36.3)	- Verlängerte ICU-VWD (p=0.031) bei OSA		- Kein signifikanter Unterschied der (Re-) Intubationsraten zwischen den Gruppen		Regressionsanalyse für BMI, Gewicht, Geschlecht, Rasse, Rauchen, Notfälle, DM, COPD/Asthma, präop. Hämatokrit, Bypasszeit adjustiert
Bhama et al., 2006 ⁵	Single-Center	ACB-OP	Klinische Diagnose	OSA Keine OSA	20 65	65.8 65.2	KA KA	- Verlängerte Krankenhaus- (24 days vs. 13 days, p = 0.0003) und ICU- VWD (9 days vs. 3 days, p= 0.002) bei OSA		- Höhere Raten verlängerter Ventilation (40% vs. 0%, p < 0.001) u. Tracheostomie (10% vs. 0%, p = 0.01) OSA		

Uchoa et al., 2015 ⁵³	Single-Center	elektive ACB-OP	PSG, AHI ≥15/h	OSA 37 59.0 31 (84) Keine OSA 30 55.5 19 (63)		- Höhere Inzidenz an MACEs (35% vs. 16%, p = 0.02), Revaskularisierung (19% vs. 0%, p = 0.01), und des Auftretens einer typischen AP (30% vs. 7%, p = 0.02) bei OSA; unabhängig mit MACEs, AP und Revaskularisierung assoziiert		Regressionsanalyse für Alter, Geschlecht, Hüftumfang, Statine, ACEI, LV-EF, OSA adjustiert
Amra et al., 2014 ¹	Single-Center	elektive ACB-OP	Berlin questionnaire	OSA 25 61.1 18 (72) keine OSA 36 57.3 30 (83.3)		- Längere Intubation (0.75 ± 0.60 vs. 0.41 ± 0.56 days, p = 0.03) bei OSA		
Liao et al., 2009 ³¹	Retro - spektiv gemachte Kohortenanalyse	elektive OPs (ausgeschlossen: OPs der oberen Atemwege)	OSA-Diagnose bei Entlassung gemäß der ICD9-codes	OSA 240 (48 kardiale OPs) 57 184 (77) keine OSA 240 (48 kardiale OPs) 57 184 (77)	- mehr ICU- Aufenthalte bei OSA-Patienten (40% vs. 28%, p < 0.01)	- mehr resp. Ko. (33% vs. 22%) und SaO2 <90% (17% vs. 8%) bei OSA-Patienten - längere O2-Therapie bei OSA (23% vs. 15%, p <0.05)		Regressionsanalyse für OSA, BMI, Diabetes, KHK, Stroke, COPD, ASA-Score, und Hypothyreose adjustiert

Nicht SBAS-Studien: Prädiktoren der verlängerten Krankenhaus-VWD

Ghali et al., 1999 ²⁰	Multi-Center	ACB-OP		6791	65.7	71.9%	- Krankenhaus-VWD verlängernde Faktoren: Alter, zerebrovaskuläre Erkrankungen, HI, chronische Lungen-Nierenerkrankungen, weibl., Z.n. MI, 3-4-Gefäß-Krankheit				Regressionsanalse für Alter, Geschlecht, BMI adjustiert
Lazar et al., 1995 ³⁰	Single-Center	ACB-OP		194	65	137	- Höher Inzidenz einer verlängerten Krankenhaus-VWD (47% vs. 17%, p < 0.001; 83%, p < 0.001) bei ≥ präoperativer Risikofaktor (WH ACB-OP, ACB-OP und Klappen-OP, HI, präop, auf einer kardiolog. ICU, AKI, insulinabhängiger DM) - Höher Inzidenz einer verlängerten Krankenhaus-VWD (83%, p < 0.001) ≥1 postoperativer Risikofaktor (Arrhythmien, respirator. Insuffizienz, Pneumonie, und Wundinfektion)				Regressionsanalyse für die prä- und postoperativen Variablen adjustiert

Vergleich aktueller Studien zu Schlafapnoe und den postoperativen Komplikationen/zur Krankenhaus-VWD. VWD: Verweildauer; ACB-OP: Aortokoronare Bypass-Operation; PSG: Polysomnographie; PG: Polygraphie; BMI: Body Mass Index; ASA: American Society of Anesthesiologists; ICU: Intensive Care Unit; MACE: Major Adverse Cardiac Events; ACEI: Angiotensin-Converting-Enzyme Inhibitor; LV-EF: Linksventrikuläre Ejektionsfraktion; AP: Angina Pectoris; KHK: Koronare Herzerkrankung; MI: Myokardinfarkt; HI: Herzinsuffizienz. Modifiziert nach [85].

4.2 Einfluss der SBAS auf die verlängerte Krankenhausverweildauer

In der vorliegenden Studie hatten Patienten mit OSA einen signifikant verlängerten Krankenhausaufenthalt. Wir stellten fest, dass ein $AHI \geq 15$ unabhängig mit einem verlängerten Krankenhausaufenthalt assoziiert ist, sodass dieser bei Vorliegen einer OSA im Vergleich zu Patienten ohne SBAS um 4 Tage verlängert ist [85]. Dies stimmt mit den Ergebnissen von Bhama et al. überein, bei dem sich der Aufenthalt durch OSA von 13 auf 24 Tage verlängerte [6]. Trotz allem wurde die Diagnose OSA in ihrer Studie auf allgemeinen klinischen Kriterien (Schnarchen, persistierende Tagesmüdigkeit, Schläfrigkeit beim Autofahren, Übergewicht, Hypertension) basiert, anstatt auf polygraphischen Ergebnissen. Somit konnte keine Unterscheidung zwischen OSA und ZSA gemacht werden.

Obwohl es naheliegend scheint, die beschriebene Assoziation auf die höhere Rate an Komorbiditäten der SBAS-Patienten zurückzuführen, fanden wir keine relevanten Einflüsse demographischer Variablen oder der Komorbiditäten auf diese unabhängige Assoziation zwischen dem AHI und dem verlängerten Krankenhausaufenthalt. Demzufolge gehen wir davon aus, dass der verlängernde Effekt durch die Summe der durch SBAS ausgelösten postoperativen Komplikationen verursacht wird.

Unsere Befunde weisen darauf hin, dass die An- oder Abwesenheit bestimmter prä- oder postoperativer Risikofaktoren als prädiktive Parameter für eine Einschätzung /die Frage/Wahrscheinlichkeit verwendet werden könnten, ob ein Patient nach ACB-OP eine längere Krankenhausverweildauer benötigen wird. Erstaunlicherweise war das Vorliegen einer OSA hierbei ein wichtiger präoperativer Einflussfaktor, was den Einfluss der SBAS auf die Krankenhaus-VWD unterstreicht. Passend zu den Weiteren, von uns herausgefundenen Einflussfaktoren (siehe Abb. 4), identifizierte Lazar et al. die respiratorische Insuffizienz, verlängerte Intubation, Inotropika ≥ 48 h, Arrhythmien und MI als prädiktive Variablen für einen längeren Krankenhausaufenthalt nach ACB-OP [44]. Weitere wichtige Determinanten waren Wundinfektion [44], HI und chronischer Nierenschaden [22, 87].

Neue postoperative Versorgungsprotokolle wie das beschleunigte Konzept zur schnelleren Extubation und Mobilisation („fast-track-recovery“) tragen zu einer signifikanten Reduktion der postoperativen Intensivstations- [Intensive care unit (ICU)] - und Krankenhaus-VWD nach kardialen OPs bei [94]. Alle der Studienpatienten erhielten eine dementsprechende Versorgung. Darüber hinaus wurden weniger invasive Methoden der myokardialen Revaskularisierung wie „Off-Pump-Chirurgie“ (ohne Herz-Lungen-Maschine) und minimalinvasive direkte Bypässe

(„MID-ACB“) über die letzten zwei Dekaden entwickelt, um das chirurgische Trauma und die Krankenhaus-VWD zu verringern [49, 68]. Da jedoch die Daten zum Benefit und den Risiken dieser Vorgehensweise nicht endgültig geklärt sind [17, 18, 41, 43], wurden diese Methoden nur an einer kleinen Anzahl selektierter Personen angewandt. Alle unserer Patienten unterzogen sich der „ON-PUMP-ACB“. Kürzlich zeigte sich, dass eine Kombination chirurgischer und perkutaner Revaskularisierungsstrategien die postoperative Krankenhaus-VWD reduziert und ein guter zukünftiger Ansatz für Patienten sein könnte [27].

Mit Behandlungskosten von 20 000- 25 000 \$ für die Krankenhaus-VWD [19, 71], verbrauchen ACB-OPs bedeutende Anteile der finanziellen Ressourcen. Laut Eisenberg et al. betragen die täglichen Kosten eines chirurgischen Bettes auf einer Intensivstation in den USA 1121.81 \$, und auf einer chirurgischen Wachstation 561.53 \$ [19]. Bei steigenden Kosten im Gesundheitswesen sollten Patienten mit erhöhtem Risiko im frühen Stadium erkannt werden. Zusätzlich erhöht jeder zusätzliche Krankenhausaufenthaltstag das Risiko für eine Arzneimittelnebenwirkung um 0,5%, für eine Infektion um 1,6% und für ein Ulkus um 0,5 % [31]. Somit ist ein verlängerter Krankenhausaufenthalt auch ein potentiell Risiko für unerwünschte Komplikationen während des Aufenthalts.

4.3 Einfluss der SBAS auf die hämodynamische Instabilität

Die vorliegende Studie erweitert vergangene Analysen, indem sie zeigt, dass SBAS-Patienten mit ACB-OP eine Assoziation zu postoperativer hämodynamischer Instabilität und HI vorweisen, was durch den verstärkten Verbrauch an Vasopressoren, Inotropika und Diuretika gezeigt wurde [85]. Dieser Zusammenhang muss mit dem Verständnis aufgefasst werden, dass es eine zweiseitige Beziehung zwischen SBAS und hämodynamischer Instabilität oder HI gibt. HI mit nachfolgendem interstitiellem Flüssigkeitsüberschuss und folglich nächtlichem Rückstrom sorgt für eine Verengung der oberen Atemwege [10] und eine Instabilität der Ventilationskontrolle [97]. Demzufolge trägt nächtlicher Flüssigkeitsrückstrom zur Schwere sowohl der OSA als auch der ZSA bei [71, 97] und ist direkt in Bezug zum Grad der Beinödeme und der körperlichen Aktivität zu setzen [97]. Diese Mechanismen könnten durch eine Verbesserung der kardialen Funktion – und damit weniger Beinödemen (weniger nächtlicher Rückstrom) – gebremst werden. Schlafapnoe dagegen könnte zu einer Verschlechterung der HI durch intermittierende Hypoxämie, einer erhöhten Vor- und Nachlast, Sympathikusaktivierung und vaskulo-endothelialer Dysfunktion beitragen [9]. Zuvor durchgeführte Studien zeigten, dass OSA das Risiko für postoperatives VHF bei Patienten mit ACB-OP erhöht [56, 90, 91],

welches auf ähnliche Risikofaktoren wie autonome Instabilität und atriales Remodeling zurückgeht [16, 83]. Zahlreiche Studien bestätigten den Zusammenhang zwischen SBAS und höheren Raten postoperativer Arrhythmien (vgl. Tab. 6) [1,37, 46, 91], MACEs wurden jedoch bislang nur von Uchoa et al. untersucht [90]. Bei den Langzeituntersuchungen, kamen MACEs und wiederholte Revaskularisierung häufiger bei Patienten mit SBAS als bei Patienten ohne OSA vor [90]. Trotz allem hatte keine der bislang durchgeführten Studien eine ausreichende Größe um MACE als Risikofaktor für das perioperative Risiko aussagekräftig zu evaluieren [1, 38, 52, 90]. Dennoch entsprechen die in unserer Studie gefundene höhere Anzahl an MACE und Revaskularisierungsmaßnahmen bei Patienten mit SBAS den Ergebnissen von Uchoa et al. [89] und könnten im Langzeitergebnis signifikant sein, – ein Wert der in unserer Studie nicht untersucht wurde. Die vorliegenden Ergebnisse rechtfertigen die weitere Untersuchung der Zusammenhänge von SBAS und MACEs in kommenden prospektiven Langzeitstudien (CONSIDER-AF, ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02877745).

4.4 Pathophysiologie

Obwohl es bezüglich der Pathophysiologie verschiedene Theorien gibt, ist die Beziehung zwischen SBAS und dem postoperativen Outcome noch nicht komplett verstanden. Vasu et al. fasst zusammen, dass peri- und postoperativ verabreichte Sedativa, Anästhetika und Opiode, dafür sorgen, dass die oberen Atemwege kollabieren und dadurch die hypoxischen und hyperkapnischen Atmungsreflexe reduzieren, was für eine Verschlechterung der Aufwachreaktion sorgt und letztendlich die SBAS und somit das Risiko für postoperative Komplikationen verstärken könnte [92].

Bei Patienten mit HI reduzieren obstruktive Schlafereignisse das Herzzeitvolumen und sorgen somit für negative hämodynamische Effekte [97]. Gleichzeitig könnten hämodynamische Einschränkungen durch OSA mithilfe von Continuous Positive Airway Pressure (CPAP) - Therapie kontrollierbar sein. Vasoaktive Substanzen zur postoperativen hämodynamischen Stabilisierung erhöhen den Sauerstoffbedarf und könnten somit das Risiko für Ischämien vergrößern [15, 60]. In einer vorigen Studie war der Bedarf an Inotropika und Vasopressoren mit einer erhöhten Morbidität einschließlich einer höheren Rate postoperativer MI, Schlaganfällen, Arrhythmien und Bedarf an Nierenersatzverfahren assoziiert [60]. Demnach sollte der Gebrauch vasoaktiver Substanzen auf einen möglichst kurzzeitigen postoperativen Einsatz zur hämodynamischen Stabilisierung limitiert werden.

4.5 Limitationen

Limitationen unserer Studie sind das retrospektive Studiendesign und die begrenzte Studiengröße. Aufgrund der kleinen Populationsgröße sollten multivariable Regressionsmodelle mit Vorsicht interpretiert werden. Aufgrund des Mangels an verfügbaren Daten, ohne standardisierte Blutabnahmen, regelmäßige Sauerstoffbestimmungen oder Langzeit-EKG-Monitoring, könnten bestimmte postoperative Komplikationen wie die Verschlechterung von Blutwerten und hypoxische oder arrhythmische Episoden (wie VHF) nicht erfasst worden sein.

Diese Studie wurde mittels eines tragbaren Polygraphiegerät durchgeführt, wohingegen der Goldstandard eine Polysomnographie wäre. Während jüngste Studien gezeigt haben, dass die Sensitivität und Spezifität der tragbaren Polygraphiegeräte bei der Diagnose von OSA hoch sind, wurde die Genauigkeit für ZSA weniger gut untersucht [20, 86]. Da Schlafstadien nicht aufgezeichnet wurden, könnten Ungenauigkeiten bei der Differenzierung zwischen OSA und ZSA, vor allem bei der Differenzierung von Hypopnoen aufgetreten sein [60].

5. Schlussfolgerung

Zusammenfassend deutet diese Studie darauf hin, dass SBAS, insbesondere OSA, bei Patienten mit ACB-OP unabhängig aller Kovariablen mit einem verlängerten Krankenhausaufenthalt assoziiert sind. Der verlängerte Krankenhausaufenthalt der Patienten mit SBAS könnte auf eine erhöhte postoperative Instabilität unbekannter Ursache zurückzuführen sein.

Obwohl SBAS bei Patienten mit kardialen OPs eine häufig vorkommende Komorbidität ist, bleibt die Mehrheit der von SBAS Betroffenen nicht diagnostiziert [32]. Die hohe Anzahl undiagnostizierter SBAS bei Patienten mit ACB-OP und ihr Einfluss auf die postoperativen Komplikationen und den Krankenhausaufenthalt zeigen die Notwendigkeit effektiver präventiver und therapeutischer Strategien auf. Unsere Ergebnisse untermauern die Wichtigkeit, die Identifizierung der Patienten mit SBAS in die präoperative Routine kardialer OPs einzubinden [29, 50]. Den aktuellen Leitlinien der SBAS und des präoperativen Managements zufolge [29] sollten alle Patienten präoperativ hinsichtlich ihres Risikos für eine SBAS überprüft werden. Eine präoperative Evaluation sollte eine ausführliche Begutachtung der Patientenakten der letzten Aufenthalte hinsichtlich vorheriger Atemwegskomplikationen, eines bestehenden Bluthochdrucks oder anderer kardiovaskulärer Probleme, sowie eine Befragung des Patienten in Bezug auf Schnarchen, Apnoe-Episoden, häufige Aufwachreaktionen im Schlaf, morgendlichen Kopfschmerz und Tagesmüdigkeit ebenso wie eine körperliche Untersuchung mit Fokussierung auf die Atemwege, die nasopharyngealen Charakteristika, den Halsumfang, die Größe der Tonsillen und das Zungenvolumen einschließen [29]. Elektive Patienten mit einer hohen Vortest-Wahrscheinlichkeit für eine SBAS sollten vor der OP eine SBAS-Diagnostik erhalten.

Während der postoperativen Versorgung von SBAS-Patienten sollte besondere Achtsamkeit bei der angemessenen Verwendung von Sedativa und Opioiden, der kontinuierlichen Anwendung von Sauerstoff bzw. einer CPAP-Therapie, der Vermeidung der Rückenlage und einer adäquaten Überwachung herrschen [29].

Unsere Daten untermauern die Notwendigkeit weiterer, größer angelegter prospektiver Studien (NCT02877745), um die spezifischen Risiken und die spezifische Risikopopulation der SBAS-Patienten im Bereich kardialer Chirurgie zu identifizieren. Ausgehend von diesem Wissen könnte die peri- und postoperative Versorgung von Patienten mit SBAS verbessert und die Rate postoperativer Komplikationen verringert werden.

6. Abbildungen

6.1 Tabellen

Tabelle 1: Definition der Endpunkte

Tabelle 2: Patientencharakteristika

Tabelle 3: Postoperative Komplikationen

Tabelle 4: Prädiktoren des verlängerten Krankenhausaufenthalts und des Vasopressorbedarfs

Tabelle 5: Multivariable Analyse der Assoziation von verlängerter Krankenhausverweildauer und AHI

Tabelle 6: Bivariable Analyse der Assoziation der primären Endpunkte mit OSA und ZSA

Tabelle 7: Multivariable Analyse der Assoziation von Vasopressorbedarf und AHI

Tabelle 8: Querschnittsstudien zur Assoziation von SDB und der postoperativen Komplikationen oder Prädiktoren eines verlängerten Krankenhausaufenthalts

6.2 Abbildungen

<i>Abbildung 1:</i>	<i>Perioperatives Management von SBAS-Patienten</i>
<i>Abbildung 2:</i>	<i>Studienpopulation</i>
<i>Abbildung 3:</i>	<i>Krankenhausverweildauer</i>
<i>Abbildung 4 A/B:</i>	<i>Krankenhausverweildauer und Vasopressorbedarf abhängig von SBAS</i>
<i>Abbildung 5 A/B:</i>	<i>Prä-/postoperative Einflussfaktoren für eine verlängerte Krankenhausverweildauer</i>
<i>Abbildung 6:</i>	<i>Diuretikabedarf</i>
<i>Abbildung 7:</i>	<i>CK-Verlauf</i>
<i>Abbildung 8:</i>	<i>Intubations- und Ventilationsdauern</i>

7. Quellen

- [1] Amra B, Niknam N, Sadeghi M et al. Obstructive Sleep Apnea and Postoperative Complications in Patients Undergoing Coronary Artery Bypass Graft Surgery: A Need for Preventive Strategies. *Int J Prev Med*. 2014; 5(11): 1446–1451.
- [2] Aronsohn RS, Whitmore H, van Cauter E, Tasali E. Impact of untreated obstructive sleep apnea on glucose control in type 2 diabetes. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 181(5): 507–513.
- [3] Arzt M, Oldenburg O, Graml A et al. Prevalence and predictors of sleep-disordered breathing in patients with stable chronic heart failure: the SchlaHF registry. *JACC Heart Fail* 2016; 4: 116–125.
- [4] Beckmann A, Funkat AK, Lewandowski J. Cardiac Surgery in Germany during 2014: A Report on Behalf of the German Society for Thoracic and Cardiovascular Surgery. *Thorac Cardiovasc Surg Rep* 2015; 63(4): 258–269.
- [5] Berry RB, Brooks R, Gamaldo CE et al. The AASM Manual for the scoring of sleep and associated events: rules, terminology and technical specifications. Version 2.0. 2012 <http://www.aasmnet.org>, Darien, Illinois, American Academy of Sleep Medicine
- [6] Bhama JK, Spagnolo S, Alexander EP, Greenberg M, Trachiotis GD. Coronary revascularization in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Heart Surg Forum* 2006; 9(6): E813-817.
- [7] Biancari F, Ruggieri VG, Perrotti A et al. European Multicenter Study on Coronary Artery Bypass Grafting (E-CABG registry). Study Protocol for a Prospective Clinical Registry and Proposal of Classification of Postoperative Complications. *J Cardiothorac Surg* 2015; 10(1): 90.
- [8] Boyce SW, Bartels C, Bolli R et al. Impact of sodium-hydrogen exchange inhibition by cariporide on death or myocardial infarction in high-risk CABG surgery patients. Results of the CABG surgery cohort of the GUARDIAN study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003; 126(2): 420–427.
- [9] Buchner S, Greimel T, Hetzenecker A et al. Natural course of sleep-disordered breathing after acute myocardial infarction. *Eur Respir J* 2012; 40(5): 1173–1179.
- [10] Chen H, Lowe AA, Bai Y, Hamilton P, Fleetham JA, Almeida FR. Evaluation of a portable recording device (ApneaLink) for case selection of obstructive sleep apnea. *Sleep Breath* 2009; 13: 213–219.

- [11] Chiu KL, Ryan CM, Shiota S, Ruttanaumpawan P et al. Fluid shift by lower body positive pressure increases pharyngeal resistance in healthy subjects. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174(12): 1378–1383.
- [12] Chung F, Yegneswaran B, Islam S, Khajehdehi A, Shapiro CM. STOP Questionnaire: A Tool to Screen Patients for Obstructive Sleep Apnea. *Anesthesiology* 2008; 52(6): 311–312.
- [13] Chung SA, Yuan H, Chung F. A systemic review of obstructive sleep apnea and its implications for anesthesiologists. *Anesth Analg* 2008; 107(5): 1543–1563.
- [14] Coughlin SR, Mawdsley L, Mugarza JA, Calverley PMA, Wilding JP. Obstructive sleep apnoea is independently associated with an increased prevalence of metabolic syndrome. *Eur Heart J* 2004; 25(9): 735–741.
- [15] Cuffe MS, Califf RM, Kirkwodd FA et al. Short-term Intravenous Milrinone for Acute Exacerbation of Chronic Heart Failure: A Randomized Controlled Trial. A Randomized Controlled Trial. *JAMA* 2002; 287(12), 1541–1547.
- [16] Digby GC, Baranchuk A. Sleep Apnea and Atrial Fibrillation; 2012 Update. *Curr Cardiol Rev.* 2012; 8(4): 265–272.
- [17] Doenst T, Essa Y, Jacoub K et al. Cardiac surgery 2016 reviewed. *Clin Res Cardiol* 2017; 106(11): 851–867.
- [18] Doenst T, Strüning C, Moschovas A et al. Cardiac surgery 2015 reviewed. *Clin Res Cardiol* 2016; 105(10): 801–814.
- [19] Eisenberg MJ, Filion KB, Azoulay A, Brox AC, Haider S, Pilote L. Outcomes and cost of coronary artery bypass graft surgery in the United States and Canada. *Arch Intern Med* 2005; 165: 1506–1513.
- [20] El Shayeb M, Topfer LA, Stafinski T, Pawluk L, Menon D. Diagnostic accuracy of level 3 portable sleep tests versus level 1 polysomnography for sleep-disordered breathing: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ* 2014; 186(1): E25-E51.
- [21] Gaddam S, Gunukula SK, Mador MJ. Post-operative outcomes in adult obstructive sleep apnea patients undergoing non-upper airway surgery: a systematic review and meta-analysis. *Sleep Breath* 2014; 18(3): 615–633.
- [22] Gali B, Whalen FX, Schroeder DR, Gay PC, Plevak DJ. Identification of Patients at Risk for Postoperative Respiratory Complications Using a Preoperative Obstructive Sleep Apnea Screening Tool and Postanesthesia Care Assessment. *Anesthesiology* 2009; 110(4): 869-877.

- [23] Gami AS, Pressman G, Caples SM et al. Association of atrial fibrillation and obstructive sleep apnea. *Circulation* 2004; 110(4): 364–367.
- [24] Genta PR, Eckert DJ, Gregorio MG et al. Critical closing pressure during midazolam-induced sleep. *J Appl Physiol* 1985; 111(5): 1315–1322.
- [25] Gentil B, Tehindrazanarivelo A, Lienhart A, Meyer B, Fleury B. Respiratory effects of midazolam in patients with obstructive sleep apnea syndromes. *Ann Fr Anesth Reanim* 1994; 13(3): 275–279.
- [26] Ghali WA, Hall RE, Ash AS, Moskowitz MA. Identifying Pre- and Postoperative Predictors of cost and length of stay for Coronary Artery Bypass Surgery. *Am J Med Qual* 1999; 14(6): 248–254.
- [27] Gregório MG, Jacomelli M, Inoue D, Genta PR, de Figueiredo AC, Lorenzi-Filho G. Comparison of full versus short induced-sleep polysomnography for the diagnosis of sleep apnea. *Laryngoscope* 2011; 121(5): 1098–1103.
- [28] Giambruno V, Hafiz A, Fox SA et al. Is the future of coronary arterial revascularization a Hybrid approach? The Canadian experience across three centers. *Innovations (Phila)* 2017; 12(2): 82–86.
- [29] Gross JB, Apfelbaum JL, Caplan RA et al. Practice guidelines for the perioperative management of patients with obstructive sleep apnea: an updated report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Perioperative Management of patients with obstructive sleep apnea. *Anesthesiology* 2014; 120(2): 268–286.
- [30] Gupta RM, Parvizi J, Hanssen AD, Gay PC. Postoperative complications in patients with obstructive sleep apnea syndrome undergoing hip or knee replacement: a case-control study. *Mayo Clin Proc* 2001; 76(9): 897–905.
- [31] Hauck K, Zhao X. How dangerous is a day in hospital? A model of adverse events and length of stay for medical inpatients. *Med Care* 2011; 49(12): 1068–1075.
- [32] Hwang D, Shakir N, Limann B et al. Association of sleep-disordered breathing with postoperative complications. *Chest* 2008; 133(5): 1128–1134.
- [33] Iber C, Ancoli-Israel S, Chesson Al Jr et al. The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events: Rules, Terminology and Technical Specifications, 1st ed. Westchester, American Academy of Sleep Medicine; 2007.
- [34] Javaheri S, Parker TJ, Liming JD. Sleep Apnea in 81 Ambulatory Male Patients With Stable Heart Failure. Types and Their Prevalences, Consequences, and Presentations. *Circulation* 1998; 97(21): 2154–2159.
- [35] Jilek C, Krenn M, Sebah D et al. Prognostic impact of sleep disordered breathing and its

- treatment in heart failure: an observational study. *Eur J Heart Fail* 2010; 13(1): 68-75.
- [36] Kanagala R, Murali NS, Friedman PA et al. Obstructive Sleep Apnea and the Recurrence of Atrial Fibrillation. *Circulation* 2003; 107(20): 2589-2594.
- [37] Kaw R, Chung F, Pasupuleti V, Mehta J, Gay PC, Hernandez AV. Meta-analysis of the association between obstructive sleep apnoea and postoperative outcome. *Br J Anaesth* 2012; 109(6): 897–906.
- [38] Kaw R, Golish J, Ghamande S, Burgess R, Foldvary N, Walker E. Incremental risk of obstructive sleep apnea on cardiac surgical outcomes. *J Cardiovasc Surg* 2006; 47(6): 683–689.
- [39] Kaw R, Pasupuleti V, Walker E, Ramaswamy A, Foldvary-Schafer N. Postoperative complications in patients with obstructive sleep apnea. *Chest* 2012; 141(2): 436–441.
- [40] Knill RL, Moote CA, Skinner MI, Rose EA. Anesthesia with Abdominal Surgery Leads to Intense REM Sleep during the First Post-operative Week. *Anesthesiology* 1990; 73(1): 52–61.
- [41] Kowalewski M, Pawliszak W, Malvindi PG et al. Off-pump coronary artery bypass grafting improves short-term outcomes in high-risk patients compared with on-pump coronary artery bypass grafting: meta-analysis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2016; 151(1): 60–77.
- [42] Lamy A, Devereaux PJ, Prabhakaran D et al. CORONARY Investigators. Five-year outcomes after off-pump or on-pump coronary-artery bypass grafting. *N Engl J Med* 2016; 375(24): 2359–2368.
- [43] Lavie L. Obstructive sleep apnoea syndrome – an oxidative stress disorder. *Sleep Med Rev* 2003; 7(1): 35–51.
- [44] Lazar HL, Fitzgerald C, Gross S, Heeren T, Aldea GS, Shemin RJ. Determinants of Length of Stay After Coronary Artery Bypass Graft Surgery. *Circulation* 1995; 92(9): 20-24.
- [45] Liakopoulos OJ, Kuhn EW, Hellmich M, et al. Statin Recapture Therapy before Coronary Artery Bypass Grafting Trial: Rationale and study design of a multicenter, randomized, double-blinded controlled clinical trial. *Am Heart J* 2015; 170(1): 46-54.
- [46] Liao P, Yegneswaran B, Vairavanathan S, Zilberman P, Chung F. Postoperative complications in patients with obstructive sleep apnea: a retrospective matched cohort study. *Can J Anaesth* 2009; 56(11): 819–828.
- [47] Linz D, Fox H, Bitter T et al. Impact of SERVE-HF on management of sleep disordered breathing in heart failure: a call for further studies. *Clin Res Cardiol* 2016; 105(7): 563–570.

- [48] Mansfield DR, Solin P, Roebuck T, Bergin P, Kaye DM, Naughton MT. The effect of successful heart transplant treatment of heart failure on central sleep apnea. *Chest* 2003; 124(5): 1675-1681.
- [49] Martinovic I, Lindemann S, Iqbal M et al. Minimally invasive direct coronary bypass surgery via distal mini-sternotomy: Promising clinical results with anaortic, multivessel, all-arterial technique. *Herz* 2018 <https://doi.org/10.1007/s00059-018-4696-0> (Epub ahead of print)
- [50] Mayer G, Arzt M, Braumann B et al. S3-Leitlinie Nicht erholsamer Schlaf/Schlafstörungen - Kapitel "Schlafbezogene Atmungsstörungen bei Erwachsenen". *Somnologie* 2017; 20(Suppl. s2): 97–180.
- [51] Mehta RL, Kellum JA, Shah SV et al. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care* 2007 1(2): R31.
- [52] Memtsoudis S, Liu SS, Ma Y et al. Perioperative pulmonary outcomes in patients with sleep apnea after noncardiac surgery. *Anesth Analg* 2011; 112(1): 113–121.
- [53] Memtsoudis SG, Stundner O, Rasul R. et al. The Impact of Sleep Apnea on Postoperative Utilization of Resources and Adverse Outcomes. *Anesth Analg* 2014; 118(2): 407–418.
- [54] Mentzer RM, Bartels C, Bolli R et al. Sodium-hydrogen exchange inhibition by cariporide to reduce the risk of ischemic cardiac events in patients undergoing coronary artery bypass grafting: results of the EXPEDITION study. *Ann Thorac Surg* 2008; 85(4): 1261–1270.
- [55] Mohammed AA, Agnihotri AK, van Kimmenade RRJ et al. Prospective, comprehensive assessment of cardiac troponin T testing after coronary artery bypass graft surgery. *Circulation* 2009; 120(10): 843–850.
- [56] Moos T, Rabben T, Wiklund U, Franklin KA, Eriksson P. Sleep-Disordered Breathing in Men With Coronary Artery Disease. *Chest* 1996; 109(3): 659–663.
- [57] Moussa ID, Klein LW, Shah B et al. Consideration of a New Definition of Clinically Relevant Myocardial Infarction After Coronary Revascularization. *JACC* 2013; 62(17): 1563–1570.
- [58] Mutter TC, Chateau D, Moffatt M, Ramsey C, Roos LL, Kryger M. A Matched Cohort Study of Postoperative Outcomes in Obstructive Sleep Apnea Could Preoperative Diagnosis and Treatment Prevent Complications? *Anesthesiology* 2014; 121(4): 707–718.
- [59] Nakashima H, Katayama T, Takagi, C et al. Obstructive sleep apnoea inhibits the recovery of left ventricular function in patients with acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 2006; 27(19): 2317–2322.

- [60] Nielsen DV, Hansen MK, Johnsen SP, Hansen M, Hindsholm K, Jakobsen CJ. Health Outcomes with and without Use of Inotropic Therapy in Cardiac Surgery. *Anesthesiology* 2014; 120(5): 1098–1108.
- [61] Nieto FJ. Association of Sleep-Disordered Breathing, Sleep Apnea, and Hypertension in a Large Community-Based Study. *JAMA* 2000; 283(14): 1829-1836.
- [62] O'Connor GT, Caffo B, Newman AB et al. Prospective Study of Sleep-disordered Breathing and Hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 179(12): 1159–1164.
- [63] Parati G, Lombardi C, Castagna F et al. Heart failure and sleep disorders. *Nature reviews Cardiology* 2016; 13: 389-403.
- [64] Pasceri V, Willerson JT, Yeh ETH. Direct Proinflammatory Effect of C-Reactive Protein on Human Endothelial Cells. *Circulation* 2000; 102(18): 2165–2168.
- [65] Patel D, Mohanty P, Di Biase L et al. Safety and Efficacy of Pulmonary Vein Antral Isolation in Patients With Obstructive Sleep Apnea. The Impact of Continuous Positive Airway Pressure. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2010; 3(5): 445–451.
- [66] Peker Y, Kraiczi H, Hedner J, Loëth S, Johansson AÊ, Bende M. An independent association between obstructive sleep apnoea and coronary artery disease. *Eur Respir J* 1999; 14(1): 179–184.
- [67] Peppard PE, Young T, Barnet JH, Palta M, Hagen EW, Hla KM. Increased Prevalence of Sleep-Disordered Breathing in Adults. *Am J Epidemiol* 2013; 177(9): 1006–1014.
- [68] Peppard PE, Young T, Palta M, Skatrud J. Prospective Study of the Association between Sleep-Disordered Breathing and Hypertension. *Am J Epidemiol* 2013; 177(9): 1006–1014.
- [69] Ponikowski P, Voors A A, Anker S. D et al. Treatment of acute and chronic heart failure. ESC Clinical Practice Guidelines. *EHJ* 2016; 37(27): 2129-2200.
- [70] Puskas JD, Thourani VH, Marshall JJ et al. Clinical outcomes, angiographic patency, and resource utilization in 200 consecutive off-pump coronary bypass patients. *Ann Thorac Surg* 2001; 71(5): 1477–1483 (discussion 1483–4).
- [71] Redolfi S, Yumino D, Ruttanaumpawan P et al. Relationship between overnight rostral fluid shift and Obstructive Sleep Apnea in nonobese men. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 179(3): 241–246.
- [72] Reeder MK, Muir AD, Foex P, Goldman MD, Loh L, Smart D. Postoperative myocardial ischemia: temporal association with nocturnal hypoxemia. *Br J Anesth* 1991, 67(5): 626–631.

- [73] Reynolds MR, Neil N, Ho KK et al. Clinical and economic outcomes of multi vessel coronary stenting compared with bypass surgery: a single-center US experience. *Am HeartJ* 2003; 145: 334–342.
- [74] Roggenbach J, Klamann M, von Haken R, Bruckner T, Karck M, Hofer S. Sleep-disordered breathing is a risk factor for delirium after cardiac surgery: a prospective cohort study. *Crit Care* 2014; 18(5): 477.
- [75] Rosen AB, O’Neal HJ, Muhlbaier LH, Kiefe CI, Kresowik T, Peterson ED. Effect of clinical factors on length of stay after coronary artery bypass surgery: Results of the Cooperative Cardiovascular Project. *Am Heart J* 1999; 138(1): 69–77.
- [76] Rosenberg J, Wildschiodtz G, Pedersen MH, von Jessen F, Kehlet H. Late postoperative nocturnal episodic hypoxaemia and associated sleep pattern. *Br J Anesth* 1994; 72(2): 145–150.
- [77] Rubin AE, Gottlieb SH, Gold AR, Schwartz AR, Smith PL. Elimination of central sleep apnoea by mitral valvuloplasty: the role of feedback delay in periodic breathing. *Thorax*. 2004; 59(2): 174-176.
- [78] Schäfer H, Koehler U, Ewig S, Haspera E, Tascia S, Lüderitza B. Obstructive Sleep Apnea as a Risk Marker in Coronary Artery Disease. *Cardiology* 1999; 92(2): 79–84.
- [79] Serruys PW, Morice MC, Kappetein AP et al. Percutaneous Coronary Intervention versus Coronary-Artery Bypass Grafting for Severe Coronary Artery Disease. *N Engl J Med* 2009; 360(10): 961–972.
- [80] Shahar E, Whithney CW, Redline S. Sleep-disordered Breathing and Cardiovascular Disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001; 163(1): 19-25.
- [81] Sinha AM, Skobel EC, Breithardt OA, et al. Cardiac resynchronization therapy improves central sleep apnea and Cheyne-Stokes respiration in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2004; 44(1): 68-71.
- [82] Smith PR, Sheikh KL, Costan-Toth C et al. Eszopiclone and zolpidem do not affect the prevalence of the low arousal threshold phenotype. *J Clin Sleep Med* 2017; 13(1): 115–119.
- [83] Somers VK, Dyken ME, Clary MP, Abboud FM. Sympathetic neural mechanisms in obstructive sleep apnea. *J Clin Invest* 1995; 96(4): 1897–1904.
- [84] Strotmann J, Fox H, Bitter T, Sauzet O, Horstkotte D, Oldenburg O. Characteristics of sleep-disordered breathing in patients with atrial fibrillation and preserved left ventricular ejection fraction. *Clin Res Cardiol* 2018; 107(2): 120–129.

- [85] Tafelmeier M, Weizenegger T, Ripfel S et al. Postoperative complications after elective coronary artery bypass grafting surgery in patients with sleep-disordered breathing; *Clin Re Cardiol* 2018; 1-12.
- [86] Takama. N, Kurabayashi M. Possibility of Close Relationship Between Sleep Disorder Breathing and Acute Coronary Syndrome. *J Cardiol* 2010; 56(1): 73–78.
- [87] Tamis JE, Steinberg JS. Atrial fibrillation independently prolongs hospital stay after coronary artery bypass surgery. *Clin Cardiol.* 2000; 23(3): 155-159.
- [88] Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS. Task Force for the Universal Definition of Myocardial Infarction: Third universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J* 2012; 33(20): 2551-2256.
- [89] Topkara VK, Cheema FH, Kesavaramanujam S et al. Coronary artery bypass grafting in patients with low ejection fraction. *Circulation* 2005; 112(9 Suppl): I344–I350.
- [90] Uchôa CHG, Danzi-Soares NdJ, Nunes FS. Impact of OSA on cardiovascular events after coronary artery bypass surgery. *Chest* 2015; 147(5), 1352–1360.
- [91] Unosawa S, Sezai A, Akahoshi T, et al. Arrhythmia and sleep-disordered breathing in patients undergoing cardiac surgery. *J Cardiol* 2012; 60(1): 61–65.
- [92] Vasu TS, Grewal R, Doghramji K. Obstructive sleep apnea syndrome and perioperative complications: a systematic review of the literature. *J Clin Sleep Med* 2012; 8(2): 199–207.
- [93] Vgontzas AN, Papanicolaou DA, Bixler LA et al. Circadian Interleukin-6 Secretion and Quantity and Depth of Sleep. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84(8): 2603–2607.
- [94] Walji S, Peterson RJ, Neis P, DuBroff R, Gray WA, Bengt W. Ultra-fast track hospital discharge using conventional cardiac surgical techniques. *Ann Thorac Surg* 1999; 67(2): 363–369 (discussion 369–70).
- [95] Weinreich G, Armitstead J, Töpfer V, Wang YM, Wang Y, Teschler H. Validation of ApneaLink as screening device for Cheyne-Stokes respiration. *Sleep* 2009; 32(4): 553–557.
- [96] Vgontzas AN, Papanicolaou DA, Bixler EO, Kales A, Tyson K, Chrousos GP. Elevation of Plasma Cytokines in Disorders of Excessive Daytime Sleepiness: Role of Sleep Disturbance and Obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82(5): 1313-1315.
- [97] Yumino D, Redolfi S, Ruttanaumpawan P et al. Nocturnal rostral fluid shift: a unifying concept for the pathogenesis of obstructive and central sleep apnea in men with heart failure. *Circulation* 2010; 121(14): 1598–1605.

8. Danksagung

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater und Betreuer, Prof. M. Arzt, für die ausgezeichnete Betreuung, seine motivierende Unterstützung und sein mir entgegengebrachtes Vertrauen.

Außerdem will ich mich besonders bei den beiden anderen Doktorandinnen dieser Arbeitsgruppe, S. Ripfel und M. Fauser für die schöne Zusammenarbeit, bei Herrn Malfertheiner für die Beantwortung von Fragen, ebenso wie bei den Mitarbeiterinnen des Schlaflabors, I. Haller und A. Braune, für deren Hilfe bedanken.

Mein weiterer Dank geht an Prof. L. S. Maier und das weitere Team der Inneren Medizin II mit Dr. T. Islam, T. Sowa, F. Steuer und N. Jentsch.

Des Weiteren möchte ich mich auch bei M. Tafelmeier für ihre Zusammenarbeit als Ko-Autorin bedanken.

Darüber hinaus möchte ich mich herzlich bei Prof. S. Wagner, M. Drzymalski, A. Biedermann, S. Meindl und M. Durczok für die gute Zusammenarbeit mit der experimentellen Kardiologie bedanken.

Zuletzt geht ein Dank an PD Dr. Stephan Hirt, der unser Ansprechpartner in der Herz-Thorax-Chirurgie war.

9. Lebenslauf

Teresa Weizenegger

Adresse	Reibergassl 5, 93055 Regensburg
Kontaktdaten	0163/1715701
E-Mail	teresa.weizenegger@web.de
Geburtsdatum, -ort	05.01.1993 in Sonthofen

Studium

10/2011 - 06/2018	Studium der Humanmedizin Universität Regensburg (1,5) 3. Staatsexamen 06/2018 (1) 2. Staatsexamen 05/2017 (2) 1. Staatsexamen 09/2013 (1,5)
10/2011 - 06/2018	Max-Weber-Stipendiatin Soft-Skill-Seminar (Mediation und Durchsetzungsvermögen), Sprachkurse

Klinische Erfahrung

Seit 07/2017	Assistenzärztin Pneumologie, Barmherzige Brüder Regensburg
05/2017 - 04/2018	Praktisches Jahr in Regensburg 3. Tertial Innere Med.: Barmherzige Brüder Rgb. 2. Tertial Neurologie: Medbo BKR 1. Tertial Chirurgie: Uniklinikum Regensburg
08/2016 - 09/2016	Famulaturen in Neapel (S. Maria Loreto Mare): Notaufnahme, Gynäkologie, Radiologie
02/2015 - 06/2015	Auslandssemester und Famulaturen in Rom (Uniklinik Tor Vergata) Infektiologie, Rheumatologie, Hämatologie, Kardiologie, Pneumologie, Notaufnahme
07/2014	Famulatur beim Allgemeinarzt (Praxis Dr. Kirchhoff, München)
02/2014	Famulatur in der Anästhesie (Immenstadt)

Promotion

Seit 08/2014	Auswirkung von Schlafapnoe auf die postoperativen Komplikationen bei Patienten vor aortokoronarer Bypass-Operation Klinik und Poliklinik für Innere Medizin II, Universitätsklinikum Regensburg Doktorvater: Prof. Dr. med. Michael Arzt
--------------	--

Kongresse

06/2016
01/2016

Schlafmedizin **QUO VADIS 2016**, Regensburg
Tagung der Sektion nächtlicher Atmungs- und
Kreislaufregulationsstörungen **SNAK 2016**,
Regensburg

Publikationen

(1) **Teresa Weizenegger***, Maria Tafelmeier*, Sarah Ripfel, Miriam Fauser, Bernhard Flörchinger, Daniele Camboni, York Zausig, Sigrid Wittmann, Marzena A. Drzymalski, Florian Zeman, Christof Schmid, Lars S. Maier, Stefan Wagner, Michael Arzt; Postoperative complications after elective coronary artery bypass grafting surgery in patients with sleep-disordered breathing; *Clinical Research in Cardiology*, June 2018; 1-12;
<https://doi.org/10.1007/s00392-018-1289-0>

(2) Christina Schmidleitner, Michael Arzt, Maria Tafelmeier, Sarah Ripfel, Miriam Fauser, **Teresa Weizenegger**, Bernhard Flörchinger, Daniele Camboni, Sigrid Wittmann, Florian Zeman, Christof Schmid, Lars S. Maier, Stefan Wagner, Christoph Fisser; Sleep-disordered breathing is associated with disturbed cardiac repolarization in patients with a coronary artery bypass graft surgery; *Sleep Medicine*, February 2018; 13-20;
<https://doi.org/10.1016/j.sleep.2017.12.007>

Sprachkenntnisse

Italienisch

Niveau **C2** (Erasmus-Certificate), Gründung
eines Stammtisches in Regensburg

Englisch

C1 (DAAD-Sprachzeugnis)

Französisch

Niveau **C1** (Cours CLF1, Uni Regensburg)

Spanisch

Niveau **B2** (Unicert II/4, Kurs Córdoba (Arg))

Latein

großes Latinum

Portugiesisch

Niveau **A2** (Unicert I 5/6)

Interessen

Musik

Seit 10/2017
10/2017 - 02/2018
10/2013 - 01/2015

Klarinette, Saxofon (Alt, Tenor)

SwingIt
UJO (University Jazz Orchestra) Combo
UJO Regensburg: Jazzfestival Ascona, Wiehl,
Brasilien
Isle-of-swing-Bigband
Martin-Kerber-Bigband

02/2013 - 10/2014
02/2009 - 08/2011

Tanzen

Lindy Hop, Forró, Tango

Regensburg 08.01.2019

B) Wissenschaftliche Originalarbeit:

“Postoperative complications after elective coronary artery bypass grafting surgery in patients with sleep-disordered breathing”

Authors:

Maria Tafelmeier*, Teresa Weizenegger*, MD; Sarah Ripfel; Miriam Fauser; Bernhard Flörchinger, MD; Daniele Camboni, MD; York Zausig, MD; Sigrid Wittmann, MD; Marzena A. Drzymalski, MD; Florian Zeman, MSc; Christof Schmid, MD; Lars S. Maier, MD; Stefan Wagner, MD; Michael Arzt, MD

* The authors contributed equally to this paper.

Author affiliations:

From the Department of Internal Medicine II (Cardiology, Pneumology, and Intensive Care), University Medical Center Regensburg, Regensburg, Germany (T.W., M.T., S.R., M.M., M.A.D., L.M., S.W., and M.A.); Department of Cardiothoracic Surgery, University Medical Center Regensburg, Regensburg, Germany (B.F., D.C., and C.S.); Department of Anesthesiology, University Medical Center Regensburg, Regensburg, Germany (Y.Z. and S.W.); Center for Clinical Studies, University Medical Center Regensburg, Regensburg, Germany (F.Z.)

Publiziert in **Clinical Research in Cardiology**: *Clin Res Cardiol* 2018 June; doi: <https://doi.org/10.1007/s00392-018-1289-0>. Epub 2018 June 12.



Postoperative complications after elective coronary artery bypass grafting surgery in patients with sleep-disordered breathing

Maria Tafelmeier¹ · Teresa Weizenegger¹ · Sarah Ripfel¹ · Miriam Fauser¹ · Bernhard Floerchinger² · Daniele Camboni² · York Zausig³ · Sigrid Wittmann¹ · Marzena A. Drzymalski¹ · Florian Zeman⁴ · Christof Schmid² · Lars S. Maier¹ · Stefan Wagner³ · Michael Arzt¹

Received: 9 January 2018 / Accepted: 5 June 2018

© Springer-Verlag GmbH Germany, part of Springer Nature 2018

Abstract

Background Sleep-disordered breathing (SDB) may increase the risk of postoperative complications in patients after cardiac surgery. This study evaluated the length of hospital stay as well as postoperative cardiac, respiratory, and renal complications after elective coronary artery bypass grafting (CABG) in patients without SDB, with central sleep apnea (CSA), or with obstructive sleep apnea (OSA).

Methods The presence and type of SDB had been assessed with polygraphic recordings in 100 patients the night before elective CABG surgery. SDB was defined as an apnea–hypopnea index (AHI) of ≥ 15 /h. Prolonged length of hospital stay (LOS) and postoperative hemodynamic instability due to any cause were retrospectively evaluated as primary endpoints and cardiac, respiratory, and renal complications as secondary endpoints.

Results 37% of patients had SDB, 14% CSA, and 23% OSA. LOS differed significantly between patients without SDB and those with CSA and OSA [median (25;75. percentile): 8.0 days (7.5;11.0) vs. 9.5 days (7.0;12.5) vs. 12.0 days (9.0;17.0), Kruskal–Wallis test between three groups: $p = 0.023$; OSA vs. no SDB: $p = 0.005$]. AHI was significantly associated with prolonged LOS [> 9 days; odds ratio (OR) (95% confidence interval): 1.047 (1.001;1.095), $p = 0.044$]. Prolonged need of vasopressors (≥ 48 h) was observed in 36% of patients without SDB, in 64% with CSA, and in 62% with OSA ($p = 0.037$). AHI was significantly associated with prolonged (≥ 48 h) need of vasopressors [OR (95% CI): 1.052 (1.002;1.104), $p = 0.040$], independent of any confounders.

Conclusions SDB, particularly OSA, is associated with prolonged LOS after CABG, independent of known confounders. Prolonged LOS in patients with SDB may be due to increased postoperative hemodynamic instability due to any cause.

Keywords Cardiac surgery · Coronary artery bypass grafting · Coronary artery disease · Sleep apnea

Maria Tafelmeier and Teresa Weizenegger contributed equally to this paper.

Electronic supplementary material The online version of this article (<https://doi.org/10.1007/s00392-018-1289-0>) contains supplementary material, which is available to authorized users.

* Maria Tafelmeier
maria.tafelmeier@ukr.de

¹ Department of Internal Medicine II (Cardiology, Pneumology, and Intensive Care), University Medical Centre Regensburg, Franz-Josef-Strauss-Allee 11, 93053 Regensburg, Germany

Introduction

Sleep-disordered breathing (SDB) is a common disorder with a range of harmful sequelae that affects approximately 13% of men and 6% of women aged between 30 and 70 years [1]. SDB has been linked to a number of severe health conditions, such as hypertension, type 2 diabetes mellitus, coronary artery disease, heart failure, and atrial

² Department of Cardiothoracic Surgery, University Medical Centre Regensburg, Regensburg, Germany

³ Department of Anaesthesiology, University Medical Centre Regensburg, Regensburg, Germany

⁴ Centre for Clinical Studies, University Medical Centre Regensburg, Regensburg, Germany

fibrillation [2–6]. About 25–40% of patients with chronic heart failure are reported to have central sleep apnea (CSA) and 49–72% obstructive sleep apnea (OSA) [4, 7].

Coronary artery bypass grafting (CABG) is the most frequently conducted cardiac surgery worldwide, and approximately 50,000 patients undergo CABG in Germany every year [8]. Despite major advances in surgery, patients undergoing CABG are still at substantial risk of developing cardiac, respiratory, and cerebrovascular complications [8].

SDB may increase the risk of peri- and postoperative complications [9]. Patients with SDB are more prone to develop cardiac complications such as myocardial infarction, arrhythmia, and cardiac arrest [4]. Observational studies in patients undergoing non-cardiac surgery suggest that SDB is associated with a higher rate of respiratory complications such as pneumonia or acute respiratory distress syndrome (ARDS) as well as with prolonged intubation and mechanical ventilation [9–12].

Data on patients developing perioperative complications after cardiac surgery are sparse [12–17]. Uchôa et al. found a higher rate of re-infarction and need of revascularization in the long-term outcome of patients with SDB and a higher incidence of atrial fibrillation in patients with SDB [16]. With respect to respiratory complications, patients with SDB are more likely to require prolonged intubation, mechanical ventilation, and tracheostomy due to postoperative hypoxemia [13, 14]. Despite the association of SDB with postoperative complications, the impact of SDB on the total length

of hospital stay (LOS) in patients undergoing non-cardiac or cardiac surgery is still unclear [10, 12].

Previous studies in patients undergoing cardiac surgery were limited by relatively small study populations and the fact that the type and severity of SDB were not taken into account [13–17]. Because most studies did not include a multivariable regression analysis [12, 13], the influence of potential confounders remains unclear.

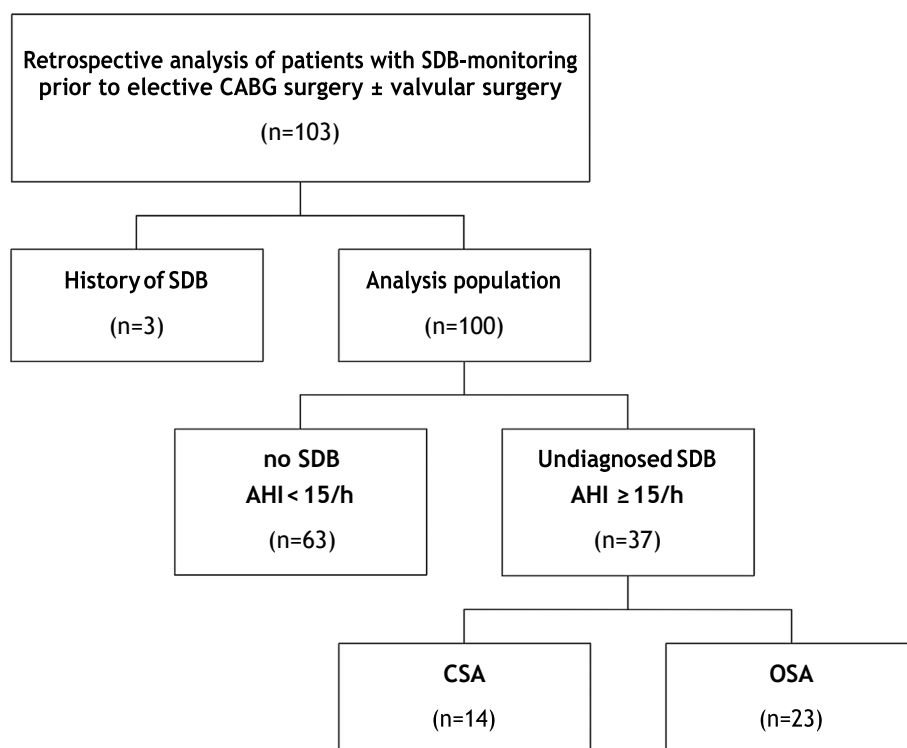
Therefore, the aim of the present study was to evaluate cardiac, respiratory, and renal postoperative complications after elective CABG in patients without SDB, with CSA, and with OSA. The results of this study may contribute to optimizing the preoperative risk assessment as well as the peri- and postoperative management of patients with SDB undergoing elective cardiac surgery.

Methods

Study population and study design

Between October 2014 and March 2015, the presence of SDB had been assessed in 103 patients the night before they underwent elective CABG at the Department of Cardiothoracic Surgery of the University Medical Centre Regensburg (Germany). Three patients with a history of SDB were excluded. Thus, 100 patients were included in the analysis and classified according to the presence and type of SDB (Fig. 1). As a standard dose for premedication on the day

Fig. 1 Study flow chart. *SDB* sleep-disordered breathing, *CABG* coronary artery bypass grafting, *AHI* apnea–hypopnea index, *CSA* central sleep apnea, *OSA* obstructive sleep apnea



of surgery, patients were offered oral midazolam 7.5 mg, reduced to 3.75 mg if they were aged ≥ 70 years or if their body weight was < 50 kg. Cardiac, respiratory, and renal postoperative complications as well as variables that may influence the perioperative risk, such as demographics, common comorbidities, cardiac catheterization results, and medication use, were retrospectively assessed by means of the patients' clinical records. Perioperative data were collected from the patients' surgical and anesthetic protocols. All pre- and postoperatively conducted diagnostic tests including echocardiograms, ECG recordings, chest X-rays, and laboratory data were taken into account. This retrospective analysis was approved by the Ethics Committee of the University of Göttingen (No. 14/09/11).

Assessment of sleep-disordered breathing

The night before CABG, nasal flow, pulse oximetry, and thoracic breathing effort had been measured with the ApneaLink device (ResMed Inc., Martinsried, Germany) that has been validated in several studies on patients with normal cardiac function [4, 18] and on patients with heart failure [7, 19].

As described previously [7], the default settings of the SDB monitoring device were used for defining apnea, hypopnea, and desaturation: apnea was defined as a $\geq 80\%$ decrease in airflow for ≥ 10 s and hypopnea as a decrease in airflow by ≥ 50 – 80% versus baseline for ≥ 10 s plus a $\geq 4\%$ decrease in oxygen saturation. The apnea–hypopnea index (AHI) is expressed as the frequency of apnea or hypopneas per hour of sleep, and an AHI of ≥ 15 /h was considered the cutoff for the diagnosis of SDB [7, 19]. Patients with SDB and $> 50\%$ of central apneas were classified into the CSA group and patients with $\leq 50\%$ of central apneas into the OSA group.

Assessment of postoperative outcomes

Prolonged LOS and postoperative hemodynamic instability due to any cause constituted the primary endpoint. The LOS—classified as the time between surgery and the day of discharge [14]—was considered prolonged when it was above the median length of hospitalization of all patients (> 9 days). We also compared the lengths of stay in the intensive care unit and the intermediate care unit with regard to SDB presence and type. Hemodynamic instability due to any cause was defined as the need of vasopressor or inotropes for ≥ 48 h after CABG [20].

In addition, significant cardiac, respiratory, and renal complications that might have contributed to the primary outcome served as secondary endpoints. Cardiac complications included new pulmonary oedema or increased use of diuretics as surrogate for worsening heart failure [21],

and myocardial infarction indicated by troponin I values of > 10 times the upper limit of normal or of > 5 times the upper limit of normal in the presence of Q waves (> 0.04 ms, > 1 mV), or by new ST-segment elevations (> 0.1 mV) [22]. Major adverse cardiac events (MACE) were myocardial infarction or revascularization [23].

Respiratory complications were respiratory failure or major pulmonary complications. Postoperative respiratory failure was defined as the need of prolonged mechanical ventilation of > 24 h or need of reintubation or tracheostomy [21]. ARDS, pneumonia, or pulmonary embolism represented major pulmonary complications.

Renal complications included postoperative acute kidney injury according to the KDIGO (Kidney Disease: Improving global outcomes) criteria defined as increase in serum creatinine of ≥ 0.3 mg/dl or of ≥ 1.5 times baseline and need of renal replacement therapy [24].

Statistical analysis

Data are presented as mean \pm standard deviation unless otherwise indicated. Differences between characteristics and postoperative complications of patients without SDB or with CSA or OSA were compared using the analysis of variance (ANOVA) for normal distributed continuous variables, the Kruskal–Wallis test for non-normal distributed continuous variables, and the Chi-square test for categorical variables. Univariable logistic regression analyses were carried out with potential predictors of prolonged LOS (≤ 9 vs. > 9 h) and prolonged need of vasopressors (≤ 48 h vs. > 48 h). Clinically important factors were additionally entered into multivariable logistic regression models. Two multivariable models for each dependent variable were used: model I accounted for demographic parameters [age, sex, and body mass index (BMI)], whereas model II was additionally adjusted for parameters reflecting comorbidities, cardiac damage, and perioperative risk [ASA-score, N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP), and bypass time]. A two-sided p value of < 0.05 was considered statistically significant for all analyses. No adjustments for multiple testing were made due to the exploratory character of this study. SPSS 23.0 software (IBM SPSS Statistics, Armonk, New York, USA) was used for statistical analyses.

Results

Patient characteristics

The baseline characteristics of all patients classified according to the presence and type of SDB are presented in Table 1. Patients with OSA were significantly older and had a significantly higher body mass index (BMI) than

Table 1 Patient characteristics

	No SDB	CSA	OSA	<i>p</i> value
General data				
<i>n</i> (%)	63 (63)	14 (14)	23 (23)	
Age, years ^a	66 ± 10	69 ± 9	72 ± 7 ^f	0.046^b
Male sex, <i>n</i> (%)	49 (78)	14 (100)	21 (91)	0.067 ^c
Body mass index, kg/m ^{2a}	28.0 ± 4.0	29.4 ± 4.0	30.3 ± 4.6 ^f	0.066 ^b
Midazolam, <i>n</i> (%)	48 (77)	10 (71)	14 (61)	0.312 ^c
Nocturnal respiration				
AHI, per hour	6 (4; 9)	27 (21; 39) ^e	21 (18; 26) ^f	< 0.001^d
Apnea index, per hour	2 (1; 4)	12 (9; 29) ^e	8 (4; 15) ^f	< 0.001^d
Obstructive apnea index, per hour	1 (0; 2)	3 (1; 6) ^e	8 (4; 12) ^f	< 0.001^d
Central apnea index, per hour	0 (0; 2)	9 (7; 27) ^{e,g}	2 (0; 3) ^{f,g}	< 0.001^d
Min. SpO ₂ , %	81 (78; 83)	78 (74; 81)	79 (73; 81) ^f	0.011^d
Median SpO ₂ , %	93 (92; 94)	93 (92; 94)	92 (90; 94)	0.052 ^d
Comorbidities				
ASA class III/IV, <i>n</i> (%)	57 (91)	14 (100)	21 (100)	0.169 ^c
Hypertension, <i>n</i> (%)	56 (89)	14 (100)	21 (91)	0.421 ^c
Hyperlipoproteinemia, <i>n</i> (%)	37 (59)	10 (71)	13 (57)	0.787 ^c
Diabetes mellitus, <i>n</i> (%)	15 (24)	3 (21) ^g	13 (57) ^{f,g}	0.012^c
Smokers, <i>n</i> (%)	41 (70)	9 (69)	13 (59)	0.664 ^c
Heart failure, <i>n</i> (%)	30 (48)	10 (71)	19 (86) ^f	0.004^c
NT-proBNP, pg/ml	439 (140; 987)	585 (112; 1119) ^g	1525 (734; 4059) ^{f,g}	0.003^d
LV ejection fraction, % ^a	55 ± 12	40 ± 6	42 ± 17 ^f	0.005^a
Previous myocardial infarction, <i>n</i> (%)	21 (34)	8 (57)	6 (27)	0.167 ^c
Previous PTCA, <i>n</i> (%)	18 (29)	6 (46)	4 (17)	0.184 ^c
Atrial fibrillation, <i>n</i> (%)	9 (14)	4 (29)	7 (30)	0.174 ^c
Creatinine, mg/dl	1.0 (0.9; 1.1)	1.0 (0.9; 1.1)	1.1 (1.0; 1.6) ^f	0.040^d
GFR, ml/min/1.73 qm	75 (60; 87)	61 (67; 97)	63 (34; 83) ^f	0.071 ^d
Perioperative data				
CABG and valve replacement, <i>n</i> (%)	10 (16)	2 (14)	6 (26)	0.511 ^c
Bypass time, min	88 (65; 120)	80 (68; 112)	105 (76; 117)	0.363 ^d
Number of performed grafts	2.6 ± 1.0	2.6 ± 0.8	2.5 ± 1.1	0.948 ^d

Baseline variables of the study patients without SDB, with CSA, and with OSA. Data are presented as mean ± standard deviation or median (25.; 75. percentile), unless stated otherwise

NYHA New York Heart Association, *NT-pro BNP* N-terminal pro-brain natriuretic peptide, *LV* left ventricular, *PTCA* percutaneous transluminal coronary angioplasty, *ASA* American Society of Anesthesiologists

^aMean ± SD

^bANOVA

^cChi square

^dKruskal Wallis test

^eP_{CSA vs. no SDB} < 0.05

^fP_{OSA vs. no SDB} < 0.05

^gP_{CSA vs. OSA} < 0.05

patients without SDB. Patients with OSA were significantly more often diagnosed with heart failure and had a significantly lower left ventricular ejection fraction and significantly higher NT-pro BNP values than patients without SDB and patients with CSA. Moreover, patients with OSA were significantly more likely to have diabetes mellitus than patients without SDB and patients with CSA.

Patients with OSA were also significantly more prone to suffer from impaired renal function indicated by significantly higher creatinine levels and significantly lower GFR levels than patients without SDB. The three patient groups did neither significantly differ with regard to hypertension, hyperlipoproteinemia, their smoking status, previous

myocardial infarction, or PTCA nor with respect to the type of surgical procedure and perioperative data.

Sleep-disordered breathing

37% of the 100 patients were diagnosed with SDB (AHI of ≥ 15 /h). CSA was present in 14% and OSA in 23% of all patients. By definition, the AHI was significantly higher in patients with CSA or OSA than in patients without SDB. In comparison to patients without SDB, minimum oxygen saturation levels were significantly lower in the CSA group and the OSA group (Table 1). Administration of midazolam did not significantly differ among patients without SDB, with CSA, or with OSA (Table 1). There was no statistically significant difference in AHI and median oxygen saturation between patients who received midazolam compared

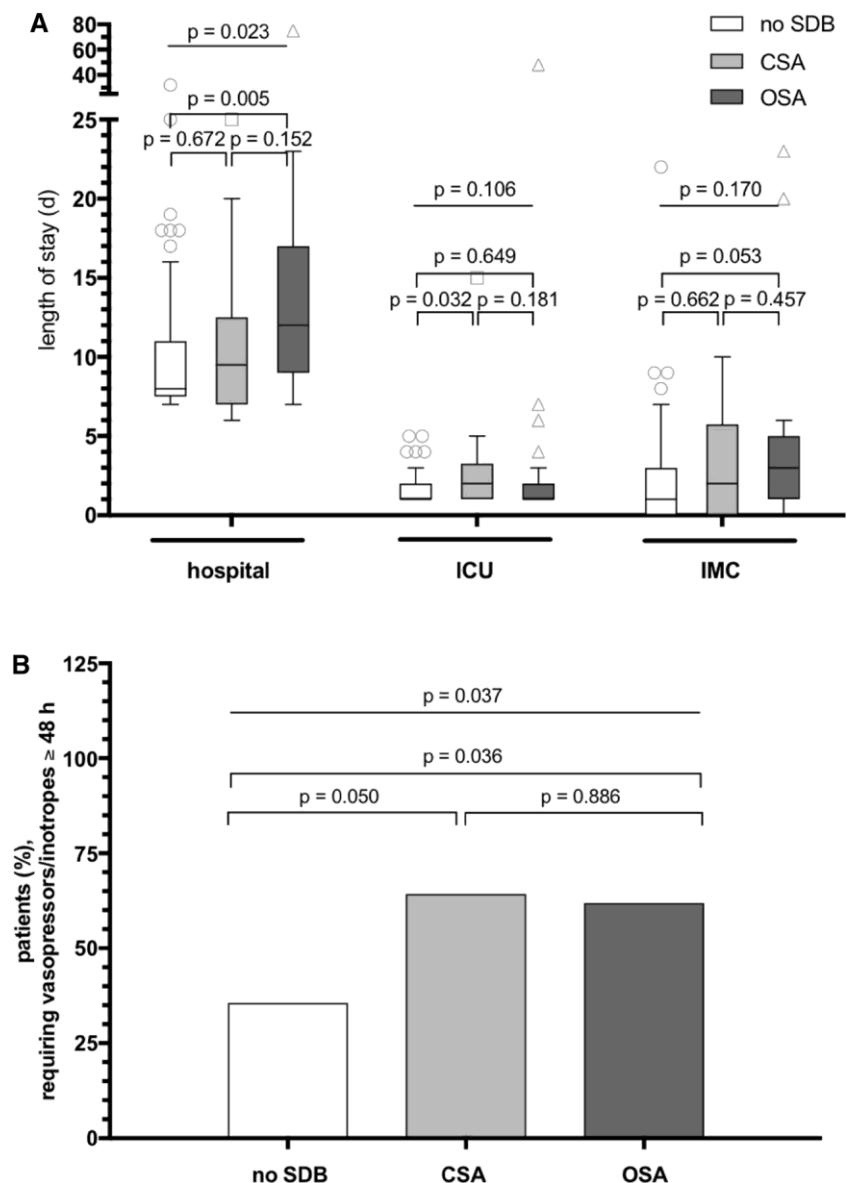
to those who did not take midazolam on the day of CABG surgery [AHI 9 (4.25;19) vs. 12 (5;24), Kruskal–Wallis test $p = 0.271$; median oxygen saturation: 93 (91;94) vs. 92 (91;93), Kruskal–Wallis test $p = 0.253$].

Assessment of postoperative outcomes

Prolonged length of hospital stay

The median length of hospital stay was 9 days for all patients and varied significantly between subgroups [no SDB 8.0 days (7.5;11.0) vs. CSA 9.5 days (7.0;12.5) vs. OSA 12.0 days (9.0;17.0); Kruskal–Wallis test between three groups: $p = 0.023$; OSA vs. no SDB: $p = 0.005$; Fig. 2a]. Prolonged LOS defined by a median split (≤ 9 vs. > 9 days) was

Fig. 2 Length of hospital stay and need of vasopressors. The boxplot depicts the length of hospital stay and the length of stay on ICU and IMC for patients with CSA, with OSA, or without SDB (a). The box represents the interquartile range (IQR), and the line inside the box the median. The upper whisker is drawn from the upper edge of the box to the largest value within $1.5 \times$ IQR; the lower whisker from the lower edge of the box to the smallest value within $1.5 \times$ IQR. Circles, squares, and triangles indicate values outside $1.5 \times$ IQR. Percentages of patients requiring vasopressors for ≥ 48 h are shown for the group without SDB, with CSA, and with OSA (Chi-square test, b). *SDB* sleep-disordered breathing, *CSA* central sleep apnea, *OSA* obstructive sleep apnea, *ICU* intensive care unit, *IMC* intermediate care unit



significantly more common in patients with OSA ($p=0.035$, Table 2) than in patients without SDB.

In univariable logistic regression analyses, prolonged LOS after CABG was significantly associated with AHI, diagnosis of OSA, the oxygen desaturation index (ODI), time of $\text{SaO}_2 < 90\%$, $\text{BMI} \geq 30 \text{ kg/m}^2$, and a left ventricular ejection fraction of $< 50\%$ (Table 3). The association between AHI and prolonged LOS remained significant in both multivariable logistic regression models [model I: OR (95% confidence interval, CI) 1.046 (1.004; 1.089), $p=0.031$; model II: OR (95% CI) 1.047 (1.001; 1.095), $p=0.044$; e-Table 1].

Important pre- and postoperative determinants for prolonging LOS are presented in Fig. 3. The presence of OSA was associated with a significant increase in median LOS by 3.5 days (Fig. 3a). Other significant preoperative determinants for a prolonged LOS were $\text{BMI} \geq 30 \text{ kg/m}^2$, SDB, ≥ 65 years of age, and diastolic dysfunction (Fig. 3a). Significant postoperative determinants for a prolonged LOS were respiratory failure, ventilation of $> 24 \text{ h}$, need of dialysis,

fever, major pulmonary complications, acute myocardial infarction, and a C-reactive protein level of $\geq 100 \text{ mg/dl}$ (Fig. 3b).

Postoperative hemodynamic instability due to any cause

Compared to 36% of patients without SDB, 64% of patients with CSA and 62% of patients with OSA needed vasopressors or inotropes for $\geq 48 \text{ h}$ (Fig. 2b). Thus, patients with CSA or OSA were significantly more likely to develop hemodynamic instability due to any cause than those without SDB. In univariable regression analyses (Table 3), prolonged need for vasopressors or inotropes was significantly associated with AHI, OSA, ODI, and bypass time. However, cardiovascular risk factors (i.e., age, male sex, body mass index, or hypertension), preoperative NT-pro BNP, or type of surgery (i.e., number of distal anastomoses and CABG \pm valve replacement) were not significantly associated with prolonged need for vasopressors or inotropes. Using the multivariable regression models described in

Table 2 Postoperative

complications

	No SDB	CSA	OSA	<i>p</i> value
Prolonged length of hospital stay (> 9 days), <i>n</i> (%)	19 (31)	7 (50)	14 (61) ^d	0.035
Postoperative cardiac parameters				
Need of vasopressors for $\geq 24 \text{ h}$, <i>n</i> (%)	35 (58)	13 (93) ^c	14 (67)	0.050^a
MACE, <i>n</i> (%)	18 (29)	5 (36)	10 (44)	0.446 ^a
Myocardial infarction, <i>n</i> (%)	15 (25)	5 (36)	8 (35)	0.563 ^a
Need of revascularisation, <i>n</i> (%)	2 (9)	1 (7)	7 (11)	0.881 ^a
Furosemide equivalent dose _{postoperative} , mg	50 (30; 93)	60 (30; 115) ^c	125 (38; 255) ^{e,f}	0.001^b
Postoperative increase of loop diuretics, mg	40 (20; 80)	50 (28; 115)	75 (38; 255)	0.235 ^b
Pulmonary edema, <i>n</i> (%)	53 (84)	13 (93)	20 (91)	0.557 ^b
Postoperative respiratory parameters				
Respiratory failure, <i>n</i> (%)	3 (5)	2 (14)	3 (14)	0.299 ^a
Reintubation, <i>n</i> (%)	0 (0)	0 (0)	1 (5)	0.171 ^a
Tracheostomy, <i>n</i> (%)	0 (0)	0 (0)	2 (9) ^d	0.028^a
Major pulmonary complications, <i>n</i> (%)	11 (18)	2 (14)	6 (27)	0.531 ^a
Pneumonia, <i>n</i> (%)	10 (16)	2 (14)	5 (23)	0.728 ^a
ARDS, <i>n</i> (%)	0 (0)	1 (7)	1 (5)	0.145 ^a
Postoperative renal parameters				
Acute kidney injury, <i>n</i> (%)	22 (35)	5 (36)	12 (55)	0.256 ^a
Max. creatinine, mg/dl	1.2 (1.0; 1.6)	1.0 (0.9; 1.4) ^c	1.6 (1.1; 2.6) ^{d,e}	0.015^b
Min. GFR, ml/min/1.73 qm	60 (41; 75)	68 (45; 89) ^c	41 (23; 69) ^{d,e}	0.029^b
Dialysis, <i>n</i> (%)	3 (5)	0 (0)	3 (13)	0.219 ^a

Complication rates for prolonged length of stay and postoperative cardiac, respiratory, and renal parameters of patients without SDB, with CSA, and with OSA

MACE major adverse cardiac events, ARDS acute respiratory distress syndrome

^aChi square ^bKruskal–

Wallis test ^c $P_{\text{CSA vs. no SDB}}$

< 0.05 ;

^d $P_{\text{OSA vs. no SDB}} < 0.05$ ^e $P_{\text{CSA vs. OSA}} < 0.05$

Table 3 Predictors for prolonged length of hospital stay and prolonged need of vasopressors

Univariable analysis		Prolonged LOS (> 9 days)		Prolonged need of vasopressors (> 48 h)	
Variable		OR (95% CI)	<i>p</i> value	OR (95% CI)	<i>p</i> value
SDB					
AHI		1.05 (1.01; 1.10)	0.007	1.06 (1.02; 1.11)	0.006
OSA (reference: no SDB)		3.34 (1.24; 9.01)	0.017	2.94 (1.05; 8.23)	0.040
CSA (reference: no SDB)		2.15 (0.66; 6.96)	0.201	3.26 (0.97; 10.99)	0.057
ODI		1.05 (1.01; 1.10)	0.011	1.06 (1.01; 1.10)	0.010
SaO ₂ < 90%		1.00 (1.00; 1.01)	0.020	1.00 (1.00; 1.00)	0.897
Age, years		1.03 (0.99; 1.09)	0.147	1.04 (1.00; 1.09)	0.080
Male sex		2.36 (0.70; 7.93)	0.164	2.68 (0.79; 9.14)	0.115
BMI ≥ 30, kg/m ²		3.78 (1.55; 9.24)	0.003	1.17 (0.49; 2.81)	0.719
ASA class III/IV (reference: ASA class I/II)		1.35 (0.23; 7.73)	0.739	0.83 (0.16; 4.36)	0.829
Hypertension		0.38 (0.08; 1.94)	0.245	2.11 (0.47; 9.37)	0.329
NT-pro BNP, pg/ml		1.17 (0.96; 1.43)	0.121	1.28 (0.99; 1.67)	0.063
LV ejection fraction < 50%		3.18 (1.12; 9.05)	0.030	2.03 (0.70; 5.86)	0.190
CABG and valve replacement		2.06 (0.73; 5.77)	0.171	1.42 (0.50; 4.08)	0.512
Distal anastomosis		0.99 (0.65; 1.51)	0.954	1.12 (0.73; 1.73)	0.613
Bypass time, min		1.01 (1.00; 1.02)	0.063	1.01 (1.00; 1.02)	0.037

Univariable regression analysis. Association of SDB and baseline parameters with prolonged length of hospital stay and prolonged need of vasopressors

Values are presented as *OR* odds ratio and *95% CI* confidence interval. *LOS* length of hospital stay, *ODI* oxygen desaturation index, *SaO₂* oxygen saturation of arterial blood, *LV* left ventricular

“Methods” section, alongside age only AHI was found to be significantly associated with the prolonged need for vasopressors or inotropes independent from any potential confounders [model I: OR (95% CI) 1.051 (1.007; 1.097), *p* = 0.021; model II: OR (95% CI) 1.052 (1.002; 1.104), *p* = 0.040]. Please refer to e-Table 2 for more details.

Heart failure and MACE

Development of pulmonary oedema was similar between the three patient groups. The equivalent furosemide dose was significantly higher in patients with OSA than in patients without SDB or with CSA (Table 2). Regarding the occurrence of MACE and myocardial infarction, no statistical difference was found among patients with CSA, with OSA or without SDB (Table 2).

Respiratory failure

Although duration of mechanical ventilation was numerically twofold higher among patients with OSA than in patients without SDB, there was no significant difference between patient groups (e-Fig. 2). Postoperative ventilation for ≥ 24 h was associated with AHI (OR 1.064, *p* = 0.011) and the obstructive apnea index (OR 1.114, *p* = 0.050). Patients with OSA required tracheostomy significantly more often than patients without SDB or with CSA (Table 2). The

incidence of major pulmonary complications, pneumonia, and ARDS was similar among patients with CSA, with OSA, or without SDB.

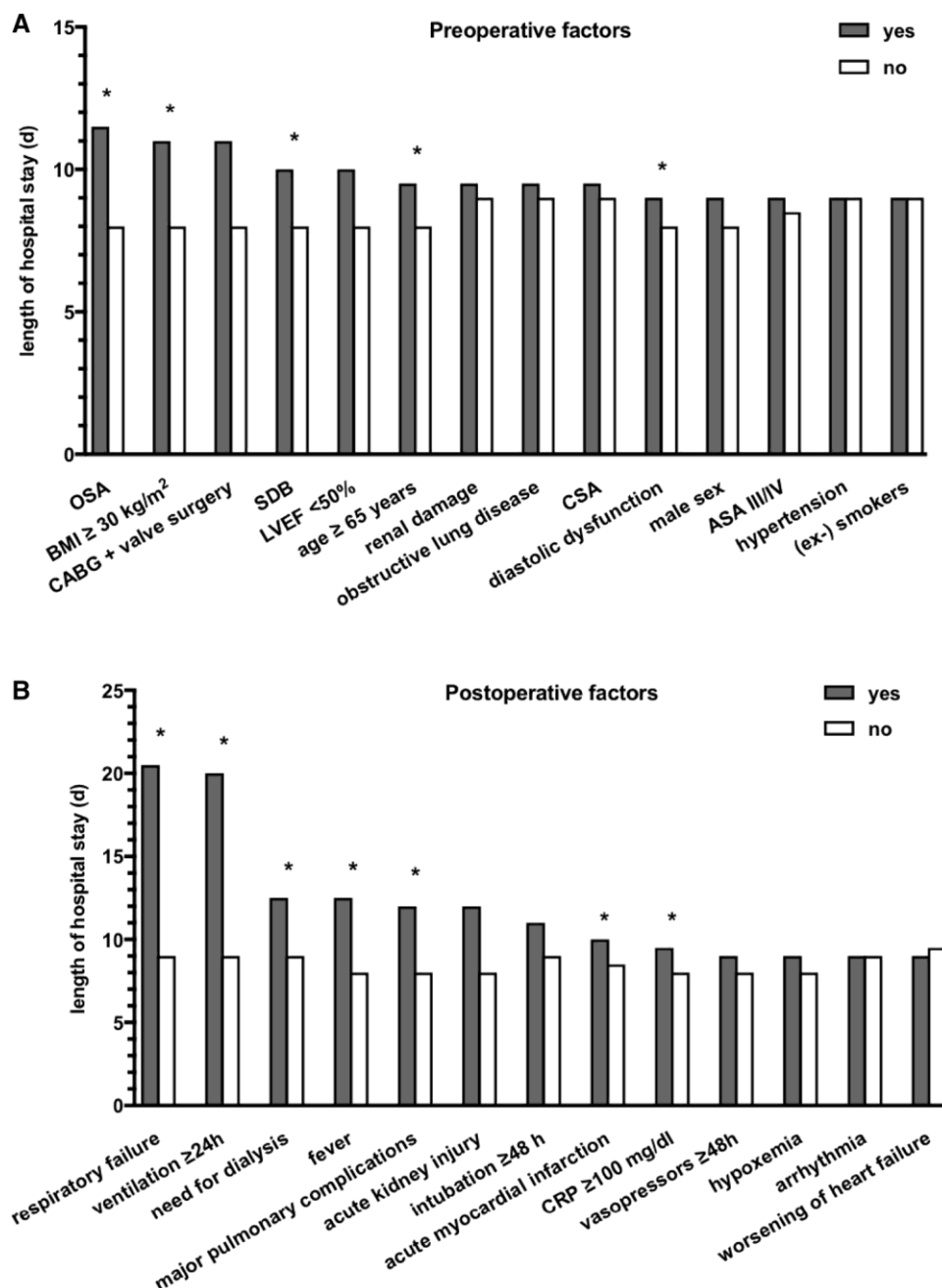
Renal complications

OSA was associated with impaired renal function as indicated by significantly higher creatinine values and significantly lower glomerular filtration rates than those of patients without SDB or with CSA (Table 2). The three patient groups did not significantly differ with regard to acute kidney injury and need for renal replacement therapy.

Discussion

The study provides novel insights into the impact of SDB on LOS and postoperative complications. First, undiagnosed SDB with an AHI of ≥ 15/h was detected in 37% of all patients undergoing elective CABG, and 14% of patients had CSA and 23% OSA. Second, patients with OSA required a significantly prolonged hospital stay by 4 days compared to patients without SDB. The severity of SDB assessed by the AHI was associated with prolonged LOS, independent of any known risk factors that may prolong LOS. Third, patients with SDB were at greater risk of developing postoperative hemodynamic instability due to any cause and

Fig. 3 Determinants of length of stay. Comparison of the length of hospital stay (LOS) with or without the presence of the respective preoperative (a) and postoperative (b) parameter. *NYHA* New York Heart Association, *BMI* body mass index, *ASA* American Society of Anesthesiologists, *LVEF* left ventricular ejection fraction, *CRP* C-reactive protein. See Fig. 1 legend for expansion of abbreviations. Data are given as medians. **p* value < 0.05



heart failure as indicated by a significantly prolonged need of vasopressors (≥ 48 h) and increased postoperative use of diuretics.

Prevalence of undiagnosed SDB

In our study, undiagnosed SDB with an AHI of ≥ 15/h was found in 37% of all patients undergoing elective CABG; OSA accounted for the majority of cases of SDB. Because many patients undergoing CABG suffer from heart failure and components of the metabolic syndrome linked to SDB, the prevalence of undiagnosed SDB is remarkably high

among patients referred for CABG [7, 25]. Our findings are in accordance with previous studies analyzing SDB in coronary artery disease that found SDB in 29–64% of all patients [17]. Discrepancies in prevalence rates between these studies may derive from varying definitions and diagnosis of SDB and its subtypes, using either the Berlin questionnaire (41%) [13], polygraphy with a portable monitor (59 vs. 29%: before vs. 2 weeks after surgery) [17, 26], or PSG (56%) [16].

Patients receiving premedication with benzodiazepine agonists, such as zolpidem and eszopiclone, had similar AHI and oxygen saturation nadir [27] compared to those without sedative premedication. The effects of a premedication

by midazolam in an OSA patient population were reported by Gentil et al., who demonstrated that midazolam did not increase the number of apneas or the incidence of oxygen desaturation in OSA patients [28]. Besides, there is evidence from multiple studies [29, 30] that midazolam in similar doses has no significant effects on AHI and median oxygen saturation. Correspondingly, premedication with midazolam was not associated with significant changes in AHI or median oxygen saturation in our patient population.

To our knowledge, this is the first study addressing the association between SDB and postoperative complications that differentiates between patients without SDB and patients with CSA or OSA. So far, all studies available on this subject have merely compared two groups of patients: patients with OSA and SDB and patients without OSA and SDB (see e-Table 3). Approximately, one-third of patients undergoing CABG suffer from heart failure with a reduced ejection fraction [31]. Although CSA may be less prevalent in the general population than OSA, prevalence estimates for CSA among patients with chronic heart failure vary between 30 and 50% [32]. Thus, a significant proportion of patients undergoing CABG may be assumed to have CSA. Previous studies on patients undergoing CABG that included a significant proportion of patients with heart failure did not consider CSA (see e-Table 3); yet, we found CSA to be present in 14% of our study cohort. To truly understand the impact of SDB and its subtypes on the postoperative outcome of cardiac patients, CSA must not be ignored in the analysis.

Impact of SDB on LOS

In the present study, patients with OSA had a significantly prolonged LOS. An AHI of $\geq 15/h$ was independently associated with LOS, prolonging hospitalization by 4 days in patients with OSA compared to patients without SDB. This finding is consistent with a previous study by Bhama et al. [14], in which the diagnosis of OSA significantly increased LOS after CABG from 13 to 24 days. However, diagnosis of OSA in their study was mainly based on the presence of clinical criteria (snoring, persistent daytime sleepiness or drowsiness while driving, obesity, or hypertension) instead of polygraphic recordings; thus, no distinction was made between OSA and CSA.

Though it was tempting to speculate that the prolongation of LOS in our study could be attributed to higher comorbidity rates among patients with SDB, we did not find any relevant influence of demographic parameters or comorbidities on the independent association between an AHI of $\geq 15/h$ and prolonged LOS. Therefore, prolongation may have been caused by the summation of postoperative complications of patients with OSA.

Our findings indicate that the presence or absence of certain pre- and postoperative risk factors can be used to predict

which patients will require prolonged LOS after CABG. Remarkably, diagnosis of OSA was found to be an important preoperative risk factor, emphasizing the impact of SDB on LOS. Consistent with our results, Lazar et al. identified respiratory insufficiency, intubation, and inotropic support for ≥ 48 h, arrhythmia, and myocardial infarction to be predictive of prolonged LOS after CABG [33]. Other important determinants of prolonged LOS were wound infection [33], congestive heart failure, and chronic renal disease [34].

New postoperative care protocols, such as “fast-track recovery” that aims for early extubation and mobilization, contribute to a significant reduction in postoperative ICU- and hospital length of stay after cardiac surgery [35]. All of our study patients received postoperative treatment accordingly. Moreover, less invasive methods for myocardial revascularization, such as off-pump cardiac surgery and minimally invasive direct coronary artery bypass grafting (MID-CAB), were developed over the last two decades to reduce surgical trauma and length of hospital stay [36, 37]. However, as data on the benefits and risks of these approaches compared to cardiopulmonary bypass are inconclusive [38–41], we apply these methods only to a small number of selected patients and all of our study patients underwent on-pump CABG. Recently, hybrid coronary revascularization that combines both surgical and percutaneous revascularization strategies was shown to reduce postoperative duration of hospitalization [42] and may be a promising approach for future patients.

With in-hospital treatment costs in the United States of approximately \$20,000–\$25,000 [26, 43], CABG ties up substantial financial resources. According to Eisenberg et al., the daily costs of a bed in an ICU in the United States are \$1121.81 and \$561.53 on a surgical ward [43]. Because of increasing health care costs, patients at risk of prolonged LOS should be identified at an early stage. Moreover, each additional day in hospital increases the risk of adverse drug reactions by 0.5%, of infection by 1.6%, and of ulcers by 0.5% [44]. Thus, prolonged LOS may be a potential risk factor for adverse events during in-patient care.

Impact of SDB on hemodynamic instability and cardiovascular complications

The present study extends previous findings by showing that SDB in patients undergoing CABG is associated with postoperative hemodynamic instability due to any cause and heart failure as indicated by increased use of vasopressors or inotropes and diuretics, independent of the severity of heart failure prior to CABG surgery. Findings have to be interpreted in the light of evidence that there is a bi-directional relationship between SDB and hemodynamic instability or heart failure. Fluid overload in heart failure with consecutive nocturnal rostral fluid shift was found to be associated

with upper airway narrowing [45] and instability of ventilatory control [46]. Consequently, rostral fluid shift contributes to the severity of both OSA and CSA [46, 47] and is directly linked to the degree of leg oedema and sitting time, and inversely linked to the degree of physical activity [46]. This mechanism may be alleviated by an improvement of cardiac function and subsequently by less leg oedema and rostral fluid shift. Conversely, sleep apnea may contribute to worsening of heart failure by exposing the heart to intermittent hypoxia, increased preload and afterload, sympathetic activation and vascular endothelial dysfunction [48]. Previous studies have shown that OSA increases the risk of postoperative atrial fibrillation in patients after CABG [16, 17], possibly due to mechanisms deriving from shared risk factors, autonomic instability, and atrial remodeling [49, 50]. Numerous studies have affirmed the association between SDB and higher rates of postoperative arrhythmia (e-Table 3) [11, 13, 17, 51], but MACE has so far only been investigated in one study by Uchôa et al. [16]. In the long-term follow-up, MACE and repeated revascularization procedures were significantly more common in patients with SDB than in patients without OSA [16]. However, none of the existing studies evaluating SDB as a risk factor for perioperative complications has had a sufficient sample size to analyze MACE in a meaningful manner [9, 12–14, 16]. Nevertheless, the higher rates of MACE and revascularization procedures found among our patients with SDB corresponded to the results by Uchôa et al. [16] and might be significant in the long-term outcome, a factor that was not investigated in our study. Present findings justify the further investigation of the association between SDB and MACE in future large-scale prospective studies (CONSIDER-AF, ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02877745).

Pathophysiology

Although several theories on pathophysiology have been identified, the mechanistic link between SDB and an unfavorable postoperative outcome is not yet fully understood. As reviewed by Vasu et al., sedatives, anesthetics, and opioids administered during the peri- and postoperative period may increase upper airway collapsibility, reduce hypoxic and hypercapnic ventilator response, and increase the threshold for arousal from sleep, which ultimately intensifies SDB and may thus increase the risk of postoperative complications [52]. In patients with heart failure, obstructive sleep events reduce cardiac output, resulting in substantial adverse hemodynamic effects [53]. However, hemodynamic compromise due to obstructive sleep apnea may be amenable to CPAP therapy [54]. Vasoactive agents used to improve hemodynamic stability postoperatively increase oxygen demand and may subsequently raise the risk of ischemia [55]. In a previous study, use of inotropes and vasopressors was

associated with increased morbidity, including a higher rate of postoperative myocardial infarction, stroke, arrhythmia, and need of renal replacement therapy [55]. Therefore, use of vasoactive agents should be limited to their short-term hemodynamic benefits in patients after cardiac surgery.

Limitations

Limitations of the present analysis are the retrospective study design and the small sample size. Due to the small sample size multivariable regression models should be interpreted with caution. Because of the lack of data derived from standardized blood samples, regular oxygen measurements, or long-term ECG-monitoring, certain postoperative complications, such as deteriorating blood values and episodes of hypoxemia or arrhythmia (e.g., atrial fibrillation), may have remained undetected.

This study was conducted by means of a portable polygraphic system, whereas PSG is still considered the gold standard for diagnosing SDB. Differentiating between CSA and OSA with polygraphy may be more imprecise compared to PSG, since sleep stages are not assessed [56].

Conclusion and clinical implication

This study suggests that SDB, particularly OSA, is associated with prolonged LOS after CABG, independent of known confounders. Prolonged LOS in patients with SDB may be due to increased postoperative hemodynamic instability due to any cause.

Although SDB is a common disorder among cardiac surgery patients, the majority of patients affected by SDB remain undiagnosed [57]. The high rate of undiagnosed SDB in patients undergoing CABG and its impact on postoperative complications and LOS demand effective preventive and therapeutic strategies. Our findings support the recommendations to incorporate systematic identification of patients with SDB into the routine preoperative risk assessment of cardiac surgery patients [56, 58]. According to current guidelines on SDB and perioperative management [58], all patients should be preoperatively assessed for their risk of SDB. A preoperative evaluation should include a comprehensive review of previous medical records regarding, e.g., a history of airway difficulty, hypertension and other cardiovascular problems, an interview with the patient focusing on questions related to snoring, apnoeic episodes, frequent arousals during sleep, morning headaches and daytime somnolence, as well as a physical examination with respect to airway and nasopharyngeal characteristics, neck circumference, tonsil size and tongue volume [58]. Elective patients with a high pre-test probability of SDB should undergo

thorough SDB-screening before surgery. Within the postoperative care of patients with SDB, special emphasis should be put on the appropriate use of sedatives and opioids, the continuous administration of oxygen or CPAP therapy, non-supine positioning, and adequate monitoring [58].

The data of the present analysis emphasize the need for further larger scale prospective studies (NCT02877745) that are needed to identify specific risks and risk populations in cardiac surgery. Based on this knowledge, peri- and postoperative management of patients with SDB may be optimized to further minimize the rate of postoperative complications.

Compliance with ethical standards

Conflict of interest MA has received research grants and lecture fees from Philips Respiroics and ResMed. The remaining authors declare no conflict of interest.

References

- Peppard PE, Young T, Barnet JH, Palta M, Hagen EW, Hla KM (2013) Increased prevalence of sleep-disordered breathing in adults. *Am J Epidemiol* 177(9):1006–1014
- Aronsohn RS, Whitmore H, van Cauter E, Tasali E (2010) Impact of untreated obstructive sleep apnea on glucose control in type 2 diabetes. *Am J Respir Crit Care Med* 181(5):507–513
- Gami AS, Pressman G, Caples SM et al (2004) Association of atrial fibrillation and obstructive sleep apnea. *Circulation* 110(4):364–367
- Javaheri S, Parker TJ, Liming JD (1998) Sleep apnea in 81 ambulatory male patients with stable heart failure. Types and their prevalences, consequences, and presentations. *Circulation* 97(21):2154–2159
- Peker Y, Kraiczi H, Hedner J, Loëth S, Johansson A, Bende M (1999) An independent association between obstructive sleep apnoea and coronary artery disease. *Eur Respir J* 14(1):179–184
- Peppard PE, Young T, Palta M, Skatrud J (2013) Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension. *Am J Epidemiol* 177(9):1006–1014
- Arzt M, Oldenburg O, Graml A et al (2016) Prevalence and predictors of sleep-disordered breathing in patients with stable chronic heart failure: the SchlaHF registry. *JACC Heart Fail* 4:116–125
- Beckmann A, Funkat AK, Lewandowski J (2015) Cardiac surgery in Germany during 2014: a report on behalf of the German Society for Thoracic and Cardiovascular Surgery. *Thorac Cardiovasc Surg Rep* 63(4):258–269
- Memtsoudis S, Liu SS, Ma Y et al (2011) Perioperative pulmonary outcomes in patients with sleep apnea after noncardiac surgery. *Anesth Analg* 112(1):113–121
- Gupta RM, Parvizi J, Hanssen AD, Gay PC (2001) Postoperative complications in patients with obstructive sleep apnea syndrome undergoing hip or knee replacement: a case-control study. *Mayo Clin Proc* 76(9):897–905
- Kaw R, Chung F, Pasupuleti V, Mehta J, Gay PC, Hernandez AV (2012) Meta-analysis of the association between obstructive sleep apnoea and postoperative outcome. *Br J Anaesth* 109(6):897–906
- Kaw R, Golish J, Ghamande S, Burgess R, Foldvary N, Walker E (2006) Incremental risk of obstructive sleep apnea on cardiac surgical outcomes. *J Cardiovasc Surg* 47(6):683–689
- Amra B, Niknam N, Sadeghi M et al (2014) Obstructive sleep apnea and postoperative complications in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery: a need for preventive strategies. *Int J Prev Med* 5(11):1446–1451
- Bhama JK, Spagnolo S, Alexander EP, Greenberg M, Trachiotis GD (2006) Coronary revascularization in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Heart Surg Forum* 9(6):E813–817
- Roggenbach J, Klamann M, von Haken R, Bruckner T, Karck M, Hofer S (2014) Sleep-disordered breathing is a risk factor for delirium after cardiac surgery: a prospective cohort study. *Crit Care* 18(5):477
- Uchôa CHG, Danzi-Soares NdJ, Nunes FS (2015) Impact of OSA on cardiovascular events after coronary artery bypass surgery. *Chest* 147(5):1352–1360
- Unosawa S, Sezai A, Akahoshi T et al (2012) Arrhythmia and sleep-disordered breathing in patients undergoing cardiac surgery. *J Cardiol* 60(1):61–65
- Chen H, Lowe AA, Bai Y, Hamilton P, Fleetham JA, Almeida FR (2009) Evaluation of a portable recording device (ApneaLink) for case selection of obstructive sleep apnea. *Sleep* 32(2):213–219
- Weinreich G, Armitstead J, Töpfer V, Wang YM, Wang Y, Teschler H (2009) Validation of ApneaLink as screening device for Cheyne-Stokes respiration. *Sleep* 32(4):553–557
- Mohammed AA, Agnihotri AK, van Kimmenade RRJ et al (2009) Prospective, comprehensive assessment of cardiac troponin T testing after coronary artery bypass graft surgery. *Circulation* 120(10):843–850
- Kaw R, Pasupuleti V, Walker E, Ramaswamy A, Foldvary-Schafer N (2012) Postoperative complications in patients with obstructive sleep apnea. *Chest* 141(2):436–441
- Somers VK, Dyken ME, Clary MP, Abboud FM (1995) Sympathetic neural mechanisms in obstructive sleep apnea. *J Clin Invest* 96(4):1897–1904
- Biancari F, Ruggieri VG, Perrotti A et al (2015) European Multicenter Study on Coronary Artery Bypass Grafting (E-CABG registry). Study protocol for a prospective clinical registry and proposal of classification of postoperative complications. *J Cardiothorac Surg* 10(1):90
- Mehta RL, Kellum JA, Shah SV et al (2007) Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care* 1(2):R31
- Danzi-Soares NJ, Nerbass FB, Pedrosa RP et al (2012) Obstructive sleep apnea is common among patients referred for coronary artery bypass grafting and can be diagnosed by portable monitoring. *Coron Artery Dis* 23(1):31–38
- Reynolds MR, Neil N, Ho KK, Berezin R, Cosgrove RS, Lager RA, Sirois C, Johnson RG, Cohen DJ (2003) Clinical and economic outcomes of multi vessel coronary stenting compared with bypass surgery: a single-center US experience. *Am Heart J* 145:334–342
- Smith PR, Sheikh KL, Costan-Toth C, Forsthoefel D, Bridges E, Andrada TF, Holley AB (2017) Eszopiclone and zolpidem do not affect the prevalence of the low arousal threshold phenotype. *J Clin Sleep Med* 13(1):115–119
- Gentil B, Tehindrazanarivelo A, Lienhart A, Meyer B, Fleury B (1994) Respiratory effects of midazolam in patients with obstructive sleep apnea syndromes. *Ann Fr Anesth Reanim* 13(3):275–279
- Genta PR, Eckert DJ, Gregorio MG, Danzi NJ, Moriya HT, Malhotra A, Lorenzi-Filho G (2011) Critical closing pressure during midazolam-induced sleep. *J Appl Physiol* (1985) 111(5):1315–1322
- Gregório MG, Jacomelli M, Inoue D, Genta PR, de Figueiredo AC, Lorenzi-Filho G (2011) Comparison of full versus short

- induced-sleep polysomnography for the diagnosis of sleep apnea. *Laryngoscope* 121(5):1098–1103
31. Topkara VK, Cheema FH, Kesavaramanujam S, Mercado ML, Cheema AF, Namerow PB, Argenziano M, Naka Y, Oz MC, Esrig BC (2005) Coronary artery bypass grafting in patients with low ejection fraction. *Circulation* 112(9 Suppl):I344–I350
 32. Linz D, Fox H, Bitter T, Spießhöfer J, Schöbel C, Skobel E, Türoff A, Böhm M, Cowie MR, Arzt M, Oldenburg O (2016) Impact of SERVE-HF on management of sleep disordered breathing in heart failure: a call for further studies. *Clin Res Cardiol* 105(7):563–570
 33. Lazar HL, Fitzgerald C, Gross S, Heeren T, Aldea GS, Shemin RJ (1995) Determinants of length of stay after coronary artery bypass graft surgery. *Circulation* 92(9):20–24
 34. Ghali WA, Hall RE, Ash AS, Moskowitz MA (1999) Identifying pre- and postoperative predictors of cost and length of stay for coronary artery bypass surgery. *Am J Med Qual* 14(6):248–254
 35. Walji S, Peterson RJ, Neis P, DuBroff R, Gray WA, Bengt W (1999) Ultra-fast track hospital discharge using conventional cardiac surgical techniques. *Ann Thorac Surg* 67(2):363–369 (**discussion 369–70**)
 36. Puskas JD, Thourani VH, Marshall JJ, Dempsey SJ, Steiner MA, Sammons BH, Brown WM III, Gott JP, Weintraub WS, Guyton RA (2001) Clinical outcomes, angiographic patency, and resource utilization in 200 consecutive off-pump coronary bypass patients. *Ann Thorac Surg* 71(5):1477–1483 (**discussion 1483–4**)
 37. Martinovic I, Lindemann S, Irqusi M, Mirat J, Vcev A, Wittlinger T, Noutsias M (2018) Minimally invasive direct coronary bypass surgery via distal mini-sternotomy: Promising clinical results with anaortic, multivessel, all-arterial technique. *Herz*. <https://doi.org/10.1007/s00059-018-4696-0> (**Epub ahead of print**)
 38. Lamy A, Devereaux PJ, Prabhakaran D, Taggart DP, Hu S, Straka Z, Piegas LS, Avezum A, Akar AR, Lanaz Zanetti F, Jain AR, Noiseux N, Padmanabhan C, Bahamondes JC, Novick RJ, Tao L, Olavegogeoascoechea PA, Airan B, Sulling TA, Whitlock RP, Ou Y, Gao P, Pettit S, Yusuf S (2016) CORONARY Investigators. Five-year outcomes after off-pump or on-pump coronary-artery bypass grafting. *N Engl J Med* 375(24):2359–2368
 39. Kowalewski M, Pawliszak W, Malvindi PG, Bokszanski MP, Perlinski D, Raffa GM, Kowalkowska ME, Zaborowska K, Navarese EP, Kolodziejczak M, Kowalewski J, Tarelli G, Taggart DP, Anisimowicz L (2016) Off-pump coronary artery bypass grafting improves short-term outcomes in high-risk patients compared with on-pump coronary artery bypass grafting: meta-analysis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 151(1):60–77
 40. Doenst T, Essa Y, Jacoub K, Moschovas A, Gonzalez-Lopez D, Kirov H, Diab M, Bargenda S, Faerber G (2017) Cardiac surgery 2016 reviewed. *Clin Res Cardiol* 106(11):851–867
 41. Doenst T, Strüning C, Moschovas A, Gonzalez-Lopez D, Essa Y, Kirov H, Diab M, Faerber G (2016) Cardiac surgery 2015 reviewed. *Clin Res Cardiol* 105(10):801–814
 42. Giambruno V, Hafiz A, Fox SA, Jeanmart H, Cook RC, Khaliel FH, Teefy P, Sridhar K, Lavi S, Bagur R, Randhawa VK, Iglesias I, Jones PM, Harle CC, Bainbridge D, Chu MW, Kiaii BB (2017) Is the future of coronary arterial revascularization a hybrid approach?: the Canadian experience across three centers. *Innovations (Phila)* 12(2):82–86
 43. Eisenberg MJ, Filion KB, Azoulay A, Brox AC, Haider S, Pilote L (2005) Outcomes and cost of coronary artery bypass graft surgery in the United States and Canada. *Arch Intern Med* 165:1506–1513
 44. Hauck K, Zhao X (2011) How dangerous is a day in hospital? A model of adverse events and length of stay for medical inpatients. *Med Care* 49(12):1068–1075
 45. Chiu KL, Ryan CM, Shiota S, Ruttanaumpawan P, Arzt M, Haight JS, Chan CT, Floras JS, Bradley TD (2006) Fluid shift by lower body positive pressure increases pharyngeal resistance in healthy subjects. *Am J Respir Crit Care Med* 174(12):1378–1383
 46. Yumino D, Redolfi S, Ruttanaumpawan P, Su MC, Smith S, Newton GE, Mak S, Bradley TD (2010) Nocturnal rostral fluid shift: a unifying concept for the pathogenesis of obstructive and central sleep apnea in men with heart failure. *Circulation* 121(14):1598–1605
 47. Redolfi S, Yumino D, Ruttanaumpawan P, Yau B, Su MC, Lam J, Bradley TD (2009) Relationship between overnight rostral fluid shift and Obstructive Sleep Apnea in nonobese men. *Am J Respir Crit Care Med* 179(3):241–246
 48. Buchner S, Greimel T, Hetzenecker A, Luchner A, Hamer OW, Debl K, Poschenrieder F, Fellner C, Riegger GA, Pfeifer M, Arzt M (2012) Natural course of sleep-disordered breathing after acute myocardial infarction. *Eur Respir J* 40(5):1173–1179
 49. Digby GC, Baranchuk A (2012) Sleep apnea and atrial fibrillation; 2012 update. *Curr Cardiol Rev* 8(4):265–272
 50. Strotmann J, Fox H, Bitter T, Sauzet O, Horstkotte D, Oldenburg O (2018) Characteristics of sleep-disordered breathing in patients with atrial fibrillation and preserved left ventricular ejection fraction. *Clin Res Cardiol* 107(2):120–129
 51. Liao P, Yegneswaran B, Vairavanathan S, Zilberman P, Chung F (2009) Postoperative complications in patients with obstructive sleep apnea: a retrospective matched cohort study. *Can J Anaesth* 56(11):819–828
 52. Vasu TS, Grewal R, Doghramji K (2012) Obstructive sleep apnea syndrome and perioperative complications: a systematic review of the literature. *J Clin Sleep Med* 8(2):199–207
 53. Yumino D, Kasai T, Kimmerly D, Amirthalingam V, Floras JS, Bradley TD (2013) Differing effects of obstructive and central sleep apneas on stroke volume in patients with heart failure. *Am J Respir Crit Care Med* 187(4):433–438
 54. Mansfield DR, Gollogly NC, Kaye DM, Richardson M, Bergin P, Naughton MT (2004) Controlled trial of continuous positive airway pressure in obstructive sleep apnea and heart failure. *Am J Respir Crit Care Med* 169(3):361–366
 55. Nielsen DV, Hansen MK, Johnsen SP, Hansen M, Hindsholm K, Jakobsen CJ (2014) Health outcomes with and without use of inotropic therapy in cardiac surgery. *Anesthesiology* 120(5):1098–1108
 56. Mayer G, Arzt M, Braumann B, Ficker JH, Fietze I, Frohn-hofen H, Galetke W, Maurer JT, Orth M, Penzel T, Randerath W, Rösslein M, Sitter H, Stuck BA (2017) S3-Leitlinie Nicht erholsamer Schlaf/ Schlafstörungen - Kapitel “Schlafbezogene Atmungsstörungen bei Erwachsenen”. *Somnologie* 20(Suppl. s2):97–180
 57. Hwang D, Shakir N, Limann B et al (2008) Association of sleep-disordered breathing with postoperative complications. *Chest* 133(5):1128–1134
 58. Gross JB, Apfelbaum JL, Caplan RA, Connis RT, Coté CJ, Nick-inovich DG, Ward DS, Weaver EM, Ydens L (2014) Practice guidelines for the perioperative management of patients with obstructive sleep apnea: an updated report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Perioperative Management of patients with obstructive sleep apnea. *Anesthesiology* 120(2):268–286

Supplemental materials

e-Figure legends

e-Figure 1: Length of hospital stay

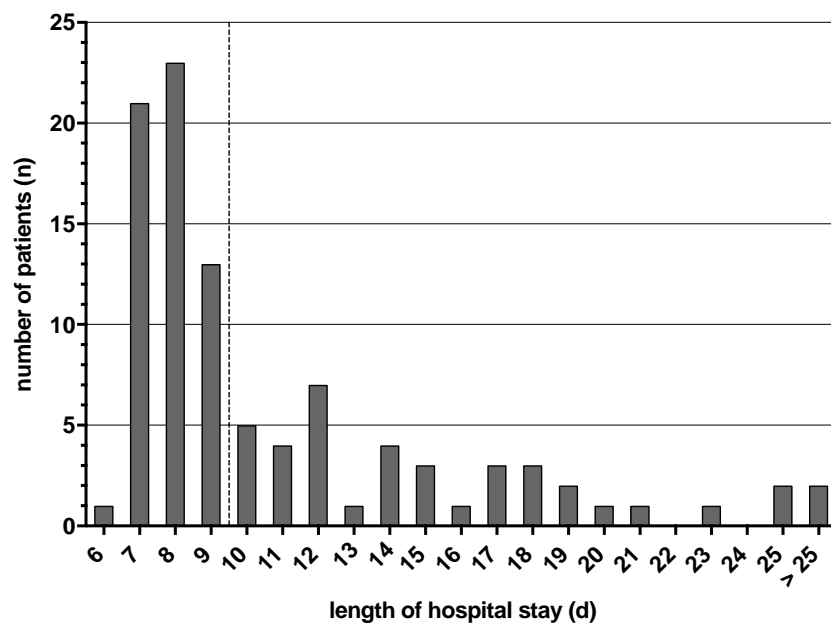
SDB: sleep-disordered breathing; CABG: coronary artery bypass grafting; AHI: apnea-hypopnea index; CSA: central sleep apnea; OSA: obstructive sleep apnea.

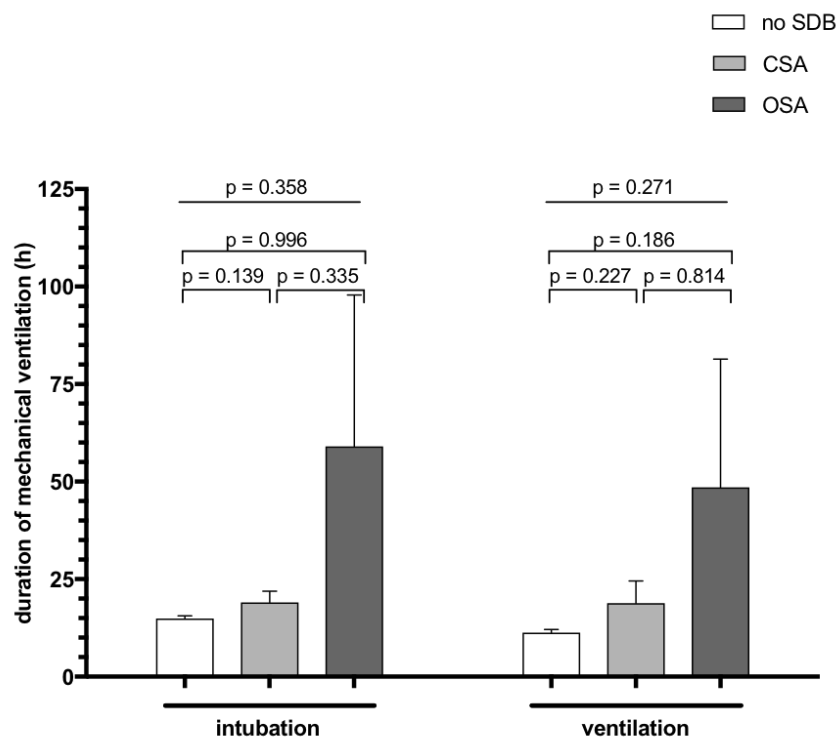
e-Figure 2: Duration of mechanical ventilation

Duration of intubation and ventilation for patients with CSA, with OSA, or without SDB. Data are given as means with SEM.

SDB: sleep-disordered breathing; CSA: central sleep apnea; OSA: obstructive sleep apnea; SEM standard error of mean.

e-Fig. 1



e-Fig. 2**e-Table 1** Multivariable logistic regression for prolonged length of hospital stay as dependent variable

Variable	Model I			Model II		
	OR	95% CI	p-value	OR	95% CI	p-value
AHI, per hour	1.004	(1.004; 1.089)	0.031	1.047	(1.001; 1.095)	0.044
Age, years	1.018	(0.969; 1.070)	0.474	0.998	(0.944; 1.055)	0.949
Male sex	1.958	(0.543; 7.061)	0.305	1.367	(0.348; 5.380)	0.654
Body mass index, kg/m ²	1.125	(1.010; 1.253)	0.032	1.147	(1.020; 1.290)	0.011
ASA class III/IV (reference: ASA class I/II)				0.990	(0.105; 9.313)	0.993
NT-pro BNP, pg/ml				1.289	(0.994; 1.672)	0.053
Bypasstime, min				1.01	(0.999; 1.021)	0.076

Multivariable regression analysis. Association of demographic parameters (AHI, age, sex, and body mass index) and parameters reflecting comorbidities, cardiac damage, and perioperative risk (ASA-score, NT-pro BNP and bypasstime) with prolonged length of hospital stay. Values are presented as OR: Odds ratio and 95% CI: confidence interval. AHI: apnea hypopnea index; ASA class: American Society of Anaesthesiologists' physical status classification; NT-pro BNP: N-terminal pro-brain natriuretic peptide.

e-Table 2 Multivariable logistic regression for prolonged need of vasopressors or inotropes as dependent variable

Variable	Model I			Model II		
	OR	95% CI	p-value	OR	95% CI	p-value
AHI, per hour	1.051	(1.007; 1.097)	0.021	1.052	(1.002; 1.104)	0.040
Age, years	1.059	(1.001; 1.119)	0.046	1.070	(1.000; 1.145)	0.050
Male sex	2.526	(0.647; 9.864)	0.182	2.485	(0.530; 11.657)	0.248
Body mass index, kg/m ²	0.970	(0.870; 1.083)	0.591	0.976	(0.857; 1.112)	0.718
ASA class III/IV (reference: ASA class I/II)				0.768	(0.049; 12.042)	0.851
NT-pro BNP, pg/ml				1.000	(1.000; 1.001)	0.131
Bypass time, min				1.007	(0.994; 1.019)	0.299

Multivariable regression analysis. Association of demographic parameters (AHI, age, sex, and body mass index) and parameters reflecting comorbidities, cardiac damage, and perioperative risk (ASA-score, NT-pro BNP and bypass time) with prolonged need of vasopressors or inotropes. Values are presented as OR: Odds ratio and 95% CI: confidence interval. AHI: apnea hypopnea index; ASA class: American Society of Anaesthesiologists' physical status classification; NT-pro BNP: N-terminal pro-brain natriuretic peptide.

e-Table 1 Cross-sectional studies addressing the association between SDB and postoperative complications or predictors for LOS

Study, year	setting	source of patients	SDB diagnosis, AHI cut-off	groups	n	age [yr, (mean)]	men [n (%)]	endpoints				statistical analysis
								LOS	cardiac	respiratory	renal	
This study	single center	CABG ± valve surgery	PG, AHI ≥15/h	CSA	14	69	14 (100)	- prolonged LOS (61% vs.31%, p=0.013) more common in OSA group - AHI associated with prolonged LOS, independent of potential confounders	- higher incidence of postoperative hemodynamic instability among patients with SDB (OSA vs. no SDB: p=0.036; CSA vs. no SDB: 0.050) - AHI associated with need of vasopressors ≥48 h, independent of potential confounders	- need of prolonged mechanical ventilation higher in patients with SDB (n.s.)	- OSA associated with impaired renal function	regression analysis, adjusted for age, sex, BMI, ASA-score, NT-proBNP, and bypass time
				OSA	23	72	21 (91)					
				no SDB	63	66	49 (78)					
SDB studies – postoperative complications												
Kaw et al., 2006 ²⁸	single center	cardiothoracic surgery	PSG, AHI ≥5/h	OSA	37	62.9	29 (78.4)	- increased ICU LOS (p=0.031) in OSA group		- no significant difference in duration of intubation and reintubation rates between groups		regression analysis, adjusted for BMI, weight, sex, race, smoking, emergency, diabetes, COPD/asthma, preoperative hematocrit, and bypass time
				no OSA	185	61.8	31.8 (26.9-36.3)					
Bhama et al., 2006 ⁵	single center	CABG	clinical diagnosis	OSA	20	65.8	NA	- prolonged ICU (9 days vs. 3 days, p= 0.002) and hospital (24 days vs. 13 days, p= 0.0003) LOS in OSA group		- higher rates of prolonged ventilation (40% vs. 0%, p<0.001) and tracheostomy (10% vs. 0%, p= 0.01) in OSA group		
				no OSA	65	65.2	NA					
	single center	elective CABG	PSG,	OSA	37	59.0	31 (84)		- higher incidence of MACE (35% vs. 16%,			regression analysis, adjusted for age, sex,

Uchoa et al., 2015 ⁵³			AHI ≥15/h	no OSA	30	55.5	19 (63)		p=0.02), new revascularization (19% vs. 0%, p=0.01), and episodes of typical angina (30% vs. 7%, p=0.02) in OSA group - OSA independently associated with the occurrence of MACE, repeated revascularization, and typical angina			waist circumference, statins, ACEI, LV-EF, and OSA
Amra et al., 2014 ¹	single center	elective CABG	Berlin questionnaire	OSA	25	61.1	18 (72)			- longer intubation (0.75 ± 0.60 vs. 0.41 ± 0.56 days, p=0.03) in OSA group		
Liao et al., 2009 ³¹	retrospective matched cohort analysis	elective surgery (no upper airway surgery)	OSA-diagnosis at discharge according to ICD9-codes	OSA	240 (48 cardiac surgery)	57	184 (77)	- more ICU admissions in OSA group (40% vs. 28%, p<0.01)		- higher occurrence of respiratory complications (33% vs. 22%) and oxygen desaturation <90% (17% vs. 8%) in OSA group - OSA group needed longer oxygen therapy (23% vs. 15%, p<0.05)		regression analysis, adjusted for OSA, BMI, diabetes, CAD, stroke, COPD, ASA score, and hypothyroidism
No SDB studies – predictors of LOS												
Ghali et al., 1999 ²⁰	multicenter	CABG			6791	65.7	71.9%	- LOS-prolonging factors include age, cerebrovascular disease, heart failure, chronic lung and renal disease, female sex, recent myocardial infarction, urgent				regression analysis, adjusted for age, sex, and BMI

					admission status, and 3 to 4-vessel disease				
Lazar et al., 1995 ³⁰	single center	CABG		194 65 137	<ul style="list-style-type: none"> - higher incidence of prolonged LOS (47% vs. 17%, p<0.001; 83%, p<0.001) among patients with at least one preoperative risk factor (repeat CABG, CABG plus valve surgery, congestive heart failure, preoperative coronary care unit stay, renal failure, and insulin-dependent diabetes mellitus) - higher incidence of prolonged LOS (83%, p<0.001) among patients with at least one postoperative risk factor (arrhythmias, respiratory insufficiency, pneumonia, and wound infection) 				regression analysis and adjusted for pre- and postoperative factors

PG: polygraphy; BMI: body mass index; ASA: American Society of Anesthesiologists; ICU: intensive care unit; NA: not available; MACE: major adverse cardiac events; ACEI: angiotensin-converting-enzyme inhibitor; LV-EF: left ventricular ejection fraction; CAD: coronary artery disease

